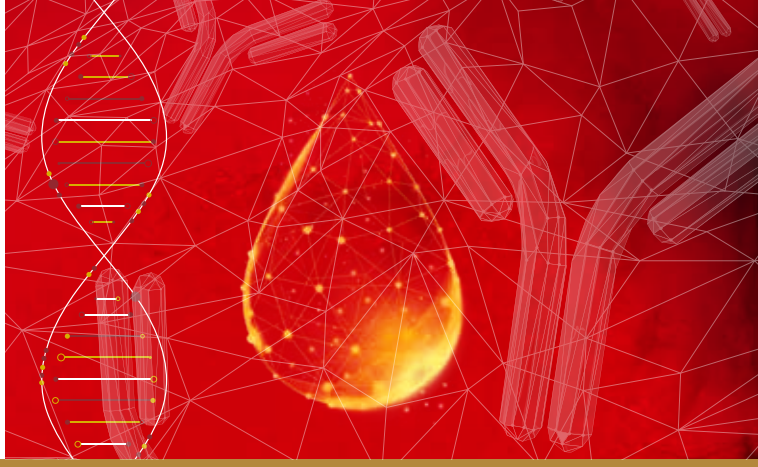
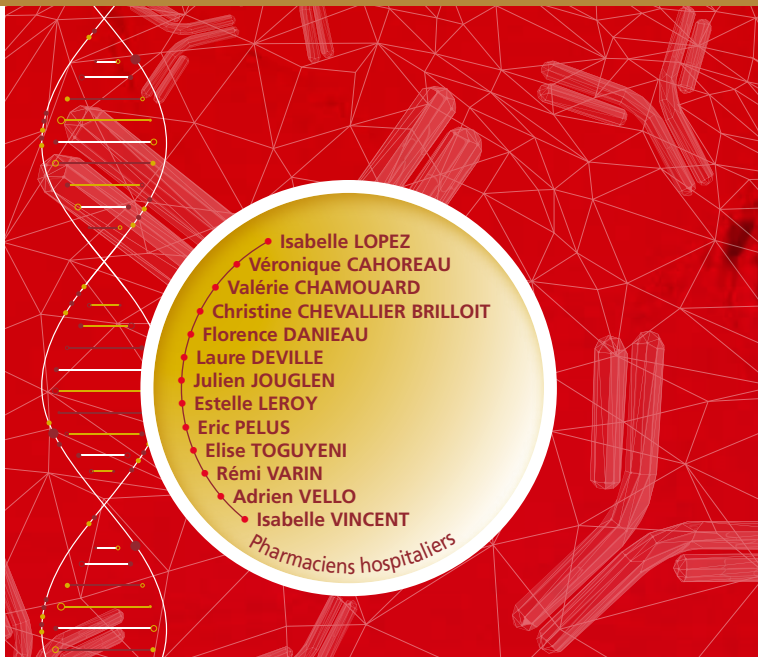
2025 - Edition n°18



Les médicaments dérivés du plasma et les recombinants associés

Modalités pratiques



Isabelle LOPEZ
Véronique CAHOREAU
Valérie CHAMOUARD
Christine CHEVALLIER BRILLOIT
Florence DANIEAU
Laure DEVILLE
Julien JOUGLEN
Estelle LEROY
Eric PELUS
Elise TOGUYENI
Rémi VARIN
Adrien VELLO
Isabelle VINCENT
Pharmaciens hospitaliers

PERMEDES
SFPC Société française de pharmacie clinique

Préface

Les médicaments dérivés du plasma (MDP), initialement considérés à part du fait de leurs nombreuses particularités, se sont progressivement intégrés dans l'ensemble des spécialités pharmaceutiques gérées au sein des pharmacies à usage intérieur (PUI). Les exigences qui leur ont été appliquées dès 1995, comme la nécessaire traçabilité d'administration, le recueil des indications, ou encore l'information des patients à priori, se sont ensuite étendues aux autres médicaments. En cela, les MDP ont été précurseurs et ont ouvert la voie d'un meilleur suivi et bon usage des médicaments. Avec le temps, l'identité même de ces MDP s'est estompée, leurs particularités ont été gommées, faisant de ces MDP des médicaments presque comme les autres, traduisant leur intégration réussie au sein de nos PUI.

Il convient cependant de rappeler la particularité de la filière des MDP, rendue particulièrement vulnérable par la rareté de la matière première nécessaire à leur fabrication. Parvenir au niveau mondial à une collecte de plasma suffisante pour couvrir des besoins toujours croissants, du fait de nouvelles indications et des besoins des pays émergents, demeure un défi de tous les instants.

L'une des conséquences de ces tensions d'approvisionnement est la mise à disposition sur le marché national de nouvelles spécialités dont certaines importées. À cela s'ajoutent de nouveaux traitements aux modes d'action innovants issus des biotechnologies, comme récemment l'anticorps bispécifique Hemlibra® dans le traitement de l'hémophilie A. La thérapie génique fait également son entrée dans le champs des maladies hémorragiques constitutionnelles, permettant la production endogène de la protéine déficitaire et par voie de conséquence l'arrêt du traitement prophylactique substitutif.

A l'ère actuelle de l'essor de nouvelles thérapies innovantes comme les CAR-T cells ou les anticorps bispécifiques, le recours aux MDP comme les immunoglobulines Humaines normales, pour contrecarrer certains des effets secondaires, met en lumière le besoin universel et intemporel de médicaments issus de matières premières physiologiques.

Fort de son succès auprès des équipes soignantes, ce livret s'enrichit au fil des versions et constitue une référence, un document ressource pour l'ensemble des professionnels de santé concernés.

Il est conçu et réactualisé par les membres du groupe PERMEDES (plateforme d'échange et de recherche sur les médicaments dérivés du sang et analogues recombinants) de la SFPC (Société Française de Pharmacie Clinique).

Je les remercie vivement pour la production d'une version actualisée, mais aussi au-delà de ce livret, pour leur implication majeure au niveau national dans la gestion des pénuries, les actions de bon usage, ou encore l'accompagnement de l'arrivée de nouveaux médicaments disponibles en ville comme l'Hemlibra®, au nom de la société savante des pharmaciens cliniciens, et en lien avec l'ensemble des instances (DGS, DGOS, ANSM, HAS, Résomédit) et les associations de patients.

L'édition 2025 livre un panorama complet de l'ensemble des médicaments dérivés du plasma et analogues recombinants disponibles en France et sera le nouvel ouvrage de référence dans le domaine.

Bravo et merci aux membres du groupe PERMEDES-SFPC
Bonne lecture et consultation à toutes et tous

Pr Rémi Varin
Co-pilote groupe PERMEDES-SFPC
Past-President SFPC

Note

La liste complète des mentions réglementaires validées par l'AMM de chaque spécialité figure dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). Les informations fournies dans ce livret ne sont pas exhaustives et des mentions comme les délais de péremption, conditions de conservation, précautions d'emploi… sont susceptibles d'évoluer. Ainsi ce livret ne dispense pas de la consultation des documents de référence.

Pour une information complète se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit en vigueur.

L'utilisation de ces médicaments est sous la responsabilité des professionnels de santé qui doivent s'assurer du respect des RCP et des recommandations de bonnes pratiques.

Malgré les soins apportés à la rédaction et à la relecture de cet ouvrage, les auteurs déclinent, selon l'usage, toutes responsabilités pour les conséquences pouvant résulter d'une erreur.

Nos remerciements au LFB (Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies) pour son soutien logistique dans la réalisation de ce document et aux différents laboratoires pour la qualité de leurs informations.

Vous pouvez commander vos exemplaires papier de cette brochure à l'adresse suivante :

lesbrochureslfb@lfb.fr

Permédes

« Plateforme d'Echange et de Recherche sur les MEdicaments DErivés du Sang et leurs analogues recombinants »
Groupe de la SFPC (Société Française de Pharmacie Clinique)

COMITE de PILOTAGE des pharmaciens praticiens hospitaliers

LOPEZ Isabelle
APHP Centre Université de Paris
Past-Pharmacie Cochin
bulle.lopez@gmail.com
Tél : 06 12 38 47 11

CAHOREAU Véronique
CHU de Bordeaux - Hôpital Pellegrin
Pharmacie
1, place Amélie Raba Léon - 33076 BORDEAUX Cedex
veronique.cahoreau@chu-bordeaux.fr
Tél : 05 56 79 55 03

CHAMOUARD Valérie
Groupement Hospitalier Est
Hôpital cardiologique
28, avenue du Doyen Lépine - 69677 BRON Cedex
valerie.chamouard@chu-lyon.fr
Tél : 04 72 11 88 29

CHEVALLIER BRILLOIT Christine
CHU Grenoble Alpes
Pôle pharmacie, Pavillon Vercors CS 10217
38043 GRENOBLE Cedex 09
cchevallier@chu-grenoble.fr
Tél : 04 76 76 54 97

DANIEAU Florence
CH de Troyes
Pharmacie
101, avenue Anatole France - 10000 TROYES Cedex
florence.danieau@hcs-sante.fr
Tél : 03 25 49 49 17

DEVILLE Laure
Hôpital Saint-Louis - APHP
Pharmacie
1, avenue Claude Vellefaux - 75010 PARIS
laure.deville@aphp.fr
Tél : 01 42 49 42 92

JOUGLEN Julien
CHU Toulouse - Purpan
Pharmacie Paule de Viguier
330, avenue de Grande-Bretagne
TSA 70034 - 31059 TOULOUSE Cedex 9
jouglen.j@chu-toulouse.fr
Tél : 05 61 77 65 16

LEROY Estelle
CHU Nantes
Pôle Pharmacie
32 boulevard Jean Monnet 44093 Nantes cedex 1
estelle.leroy@chu-nantes.fr
Tél : 02 40 08 41 49

PELUS Eric
Hôpitaux Civils de Colmar
Pharmacie
39, avenue de la Liberté - 68024 COLMAR Cedex
eric.pelus@ch-colmar.fr
Tél : 03 89 12 49 67

TOGUYENI Elise
CHU de Lille
Pharmacie
Rue Philippe Marache - 59037 LILLE Cedex
k-e.toguyeni@chu-lille.fr
Tél : 03 20 44 60 05

VARIN Rémi
CHU de Rouen
Pôle Pharmacie
1, rue De Germont - 76000 ROUEN
remi.varin@chu-rouen.fr
Tél : 02 32 88 82 07

VELLO Adrien
APHP Paris Université Saclay
Pharmacie Bicêtre
78 rue du Général Leclerc - 94270 Le Kremlin-Bicêtre
adrien.vello@aphp.fr
Tél : 01 45 21 29 48

VINCENT Isabelle
Centre Hospitalier des Pays de Morlaix
Unité d'hémovigilance et de sécurité transfusionnelle - Dépôt de sang - Pharmacie
15, rue de Kersaint Gilly - 29600 MORLAIX
ivincent@ch-morlaix.fr
Tél : 02 98 62 64 37

Coordonnateurs : Valérie Chamouard et Rémi Varin

https://sfpc.eu/permedes/

Sommaire

Index 10

Généralités 11

ALBUMINE HUMAINE ET PLASMA THÉRAPEUTIQUE

Albumine humaine : 23

..... ALBUMINE HUMAINE BIOTEST®
..... ALBUNORM®
..... ALBUREX®
..... ALBUTEIN®
..... VIALEBEX®

Plasma thérapeutique : 30

..... OCTAPLAS LG®

IMMUNOGLOBULINES

Immunoglobulines humaines normales : 35

- IV ..... CLAIRYG®
..... FLEBOGAMMA DIF®
..... GAMMAGARD®
..... GAMUNEX®
..... IG VENA®
..... INTRATECT®
..... KIOVIG®
..... OCTAGAM®
..... PENTAGLOBIN®
..... PRIVIGEN®
..... TEGELINE®
- SC ..... CUTAQUIG®
..... CUVITRU®
..... HIZENTRA®
..... XEMBIFY®
- SC avec hyaluronidase humaine recombinante ..... HYQVIA®

Immunoglobulines spécifiques : 52

- anti-D IV ..... RHOPHYLAC®
- anti-tétanique IM ..... GAMMATETANOS®
- anti-HBs IV ..... IVheBex®
IM ..... Ig HEPATITE B IM-LFB®
SC ..... ZUTECTRA®
- anti-rabique IM ..... BERIRAB®
- anti-varicelle zona (VZV) IV ..... VARITECT® CP
- anti-cytomegalovirus (CMV) IV .. CYTOTECT® CP

FACTEURS DE COAGULATION

Facteurs VIII antihémophiliques A : 70

..... ADVATE®
..... AFSTYLA®
..... ELOCTA®
..... FACTANE®
..... KOVALTRY®
..... NOVOEIGHT®
..... NUWIQ®
..... OCTANATE®
..... REFACTO AF®

Facteurs IX antihémophiliques B : 77

..... ALPROLIX®
..... BENEFIX®
..... BETAFACT®
..... IDELVION®
..... OCTAFIX®
..... RIXUBIS®

Concentrés de complexe prothrombique activé, facteur VII activé recombinant et facteur VIII porcin : 83

..... FEIBA®
..... NOVOSEVEN®
..... OBIZUR®

Anticorps monoclonal : 88

..... HEMLIBRA®

Thérapie génique de l'hémophilie : 92

..... HEMGENIX®

Facteur von Willebrand : 95
..... EQWILATE®
..... VEYVONDI®
..... VONCENTO®
..... WILFACTIN®

Autres facteurs de la coagulation : 101
- Facteur VII ..... IMMUSEVEN®
- Facteur X ..... COAGADEX®
- Facteur XI ..... HEMOLEVEN®
- Facteur XIII ..... FIBROGAMMIN®
..... NOVOTHIRTEEN®
- Fibrinogène ..... CLOTTAFACT®
..... FIBRYGA®
..... RIASTAP®
- Concentrés de complexes prothrombiques ..... CONFIDEX®
..... OCTAPLEX®

INHIBITEURS DE LA COAGULATION

Concentrés d'inhibiteurs de la coagulation : 122
- Antithrombine ..... ACLOTINE®
..... ATENATIV®
- Protéine C ..... CEPROTIN®
..... PROTEXEL®

INHIBITEURS DE PROTÉINASES

Concentrés d'inhibiteurs de protéinases : 128
- Inhibiteur de la C1 estérase ..... BERINERT®
..... CINRYZE®
- Alpha-1 antitrypsine ..... ALFALASTIN®
..... PROLASTIN®
..... RESPREEZA®

COLLES BIOLOGIQUES ET HÉMINE HUMAINE

Colles biologiques : 136
- Colles biologiques congelées ..... ARTISS®
..... TISSEEL®
..... VERASEAL®
- Matrice pour collage tissulaire... TACHOSIL®

Hémine humaine : 143
..... NORMOSANG®

TABLEAUX RÉCAPITULATIFS

Index et statut des MDS et de leurs analogues recombinants 148

Étapes spécifiques de sécurisation 152

Modalités d'administration et de conservation des MDS et de leurs analogues recombinants 154

Contacts 160
- Pharmacies à usage intérieur des centres de ressources et de compétences des maladies hémorragiques constitutionnelles
- Associations de patients, Centres de référence ou Sociétés Savantes
- Centres Régionaux de Pharmacovigilance et d'Informations sur le Médicament
- Laboratoires et Pharmacovigilance
- Information pour les livraisons en urgence

Lexique 165

Bibliographie 166

Depuis la dernière édition 2024 :
- ne sont plus disponibles sur le marché francais :
  - KANOKAD®
  - ROCTAVIAN®
  - WILSTART®
  - YDRALBUM®
- nouvellement arrivé :
  - XEMBIFY®

Index

ACLOTINE® 122
ADVATE® 70
AFSTYLA® 70
ALBUMINE HUMAINE BIOTEST® 23
ALBUNORM® 23
ALBUREX® 23
ALBUTEIN® 23
ALFALASTIN® 133
ALPROLIX® 77
ARTISS® 136
ATENATIV® 122
BENEFIX® 77
BERINERT® 129
BERIRAB® 64
BETAFACT® 77
CEPROTIN® 125
CINRYZE® 129
CLAIRYG® 35
CLOTTAFACT® 114
COAGADEX® 104
CONFIDEX® 118
CUTAQUIG® 45
CUVITRU® 45
CYTOTECT® CP 68
ELOCTA® 70
EQWILATE® 95
FACTANE® 70
FEIBA® 83
FIBROGAMMIN® 110
FIBRYGA® 114
FLEBOGAMMA DIF® 35
GAMMAGARD® 35
GAMMATETANOS® 56
GAMUNEX® 35
HEMGENIX® 92
HEMLIBRA® 88
HEMOLEVEN® 107
HIZENTRA® 45
HYQVIA® 49
IDELVION® 77
IG HEPATITE B IM-LFB® 60
IG VENA® 35
IMMUSEVEN® 101
INTRATECT® 35
IVheBex® 58
KIOVIG® 35
KOVALTRY® 70
NORMOSANG® 143
NOVOEIGHT® 70
NOVOSEVEN® 83
NOVOTHIRTEEN® 110
NUWIQ® 70
OBIZUR® 83
OCTAFIX® 77
OCTAGAM® 35
OCTANATE® 70
OCTANATE LV® 70
OCTAPLAS LG® 31
OCTAPLEX® 118
PENTAGLOBIN® 35
PRIVIGEN® 35
PROLASTIN® 133
PROTEXEL® 125
REFACTO AF® 70
RESPREEZA® 133
RHOPHYLAC® 52
RIASTAP® 114
RIXUBIS® 77
TACHOSIL® 141
TEGELINE® 35
TISSEEL® 136
VARITECT® CP 66
VERASEAL® 136
VEYVONDI® 95
VIALEBEX® 23
VONCENTO® 95
WILFACTIN® 95
XEMBIFY® 45
ZUTECTRA® 62

Généralités

1 • DÉFINITION

Les médicaments dérivés du sang (MDS) sont des concentrés de protéines plasmatiques, aussi appelés médicaments dérivés du plasma humain (MDP), à l'exception de la spécialité NORMOSANG®, hémine extraite des globules rouges. Ces médicaments sont caractérisés par une fabrication industrielle par fractionnement de pools de plasmas (5 000 à 40 000 dons/pool) et une stabilité longue par comparaison avec les produits sanguins labiles. Ainsi ces produits sanguins stables sont homogènes par leur origine mais hétérogènes par leurs indications. La plupart des MDS commercialisés en France sont présentés dans ce livret, quel que soit leur statut : AMM (Autorisation de Mise sur le Marché), Accès Dérogatoires (AD) comprenant les AAP (Autorisation d'Accès Précoce) et AAC (Autorisation d'Accès Compassionnel). Certains médicaments non dérivés du sang mais indiqués dans les mêmes pathologies et présentant des alternatives sont également présentés dans ce livret. La liste de ces médicaments est susceptible d'évoluer. Ils sont présentés dans ce livret en 6 onglets :

- **Albumine humaine** (4 %, 5 % et 20 %) pour administration intraveineuse, utilisée depuis de nombreuses années et dont les indications actuelles font l'objet d'un consensus, et **plasma thérapeutique** PFC-SD (Plasma Frais Congelé-Solvant Détergent).
- **Immunoglobulines**
  Immunoglobulines humaines normales IV : utilisées en thérapeutique substitutive de déficits immunitaires et en traitement immunomodulateur. Elles font l'objet de nombreuses études cliniques pour la validation de nouvelles indications dans les maladies auto-immunes.
  Immunoglobulines humaines normales SC : utilisées en thérapeutique substitutive de déficits immunitaires et en immunomodulation pour les polyradiculonevrites avec **HIZENTRA®**.
  Immunoglobulines spécifiques IV : anti-D, anti-varicelle/zona, anti-CMV, anti-HBS.
  Immunoglobulines spécifiques IM : anti-HBS, anti-tétanique, anti-rabique.
  Immunoglobuline spécifique SC : anti-HBS.
- **Facteurs de la coagulation :** facteurs antihémophiliques, facteur Willebrand, CCP (concentrés de complexe prothrombique ou PPSB), fibrinogène, facteurs VII, IX, X, XI et XIII. Dans cette catégorie on trouve également des fractions coagulantes issues du génie génétique (facteurs VIII, IX, VII activé et von Willebrand), on parle alors d'analogues recombinants qui présentent des caractéristiques similaires aux caractéristiques des protéines natives. L'emicizumab est également dans cette rubrique ainsi que la thérapie génique. Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé qui mime l'action du facteur VIIIa.
- **Inhibiteurs de la coagulation :** antithrombine, protéine C.
- **Inhibiteurs de protéinases :** inhibiteur de la C1 estérase, alpha-1 antitrypsine.
- **Colles biologiques et hémine humaine.**

2 • RÉGLEMENTATION

La loi n° 93-5 du 4 janvier 1993, relative à « la sécurité en matière de transfusion sanguine et du médicament » définit et réglemente toutes les étapes allant du don de sang à la fabrication des dérivés sanguins. Elle introduit une distinction entre les produits sanguins labiles, relevant du domaine de la transfusion sanguine et soumis à un système d'hémovigilance et de traçabilité (décret n° 94-68 du 24 janvier 1994), et les médicaments dérivés du plasma humain dont la fabrication est confiée à un laboratoire pharmaceutique et qui sont soumis à un système de pharmacovigilance et de traçabilité sous la responsabilité du pharmacien (décret n° 95-566 du 6 mai 1995).

Cette loi est complétée par la loi n° 98-535 du 1er juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme, et ses décrets d'application du 4 mars 1999.

L'arrêté du 6 avril 2011 (relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé) rappelle que la prise en charge médicamenteuse est un processus combinant des étapes pluridisciplinaires et interdépendantes visant un objectif commun : l'utilisation appropriée et efficiente du médicament chez le patient pris en charge par un établissement de santé. Il définit ensuite le système de management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse qui doit être mis en place dans les établissements de santé, ainsi que les règles à respecter pour les principales étapes du circuit du médicament.

Un MDS particulier : « le plasma à finalité transfusionnelle dans la production duquel intervient un processus industriel »

Afin de mettre le droit français en conformité avec la législation européenne, « *le plasma thérapeutique dans lequel intervient un processus industriel* » est un **médicament dérivé du sang** en France par décision du 23 juillet 2014 du Conseil d'Etat.

L'EFS continue à assurer l'approvisionnement sur le territoire national avec le **PFC-IA** et le **PFC-Se** qui **conservent leur statut de PSL**.

Le laboratoire Octapharma a obtenu une AMM le 2 février 2016 pour son PFC-SD **OCTAPLAS LG®**.

L'article 170 de la loi de modernisation de notre système de santé et le décret du 12 décembre 2016 relatif au plasma à finalité transfusionnelle dans la production duquel intervient un processus industriel **intègre le PFC-SD dans le circuit classique des médicaments**, via les pharmacies à usage intérieur.

L'instruction DGS/DGOS du 20 janvier 2017 quant à elle détaille les modalités et les particularités du circuit de ce plasma médicament :

- la nécessité pour les PUI de disposer de matériel spécifique : **congélateur et décongélateur à plasma**,
- la prise en compte du **groupe sanguin** du patient lors de la dispensation,
- la nécessité de **sécuriser le circuit** des plasmas thérapeutiques dans l'établissement de santé.

Il revient aux établissements au cours de réunions pluridisciplinaires, de réfléchir sur le ou les plasmas (MDS et/ou PSL) qu'ils souhaitent utiliser.

Le laboratoire Octapharma a également obtenu une AMM en complément de gamme pour une forme lyophilisée d'**OCTAPLAS LG®**, dont l'utilisation est uniquement autorisée dans les situations d'urgence chez les patients en choc hémorragique ou dans les situations à risque de transfusion massive.

3 • FABRICATION ET PROCÉDÉS SPÉCIFIQUES DE SÉCURISATION VIRALE

Les MDP sont fabriqués à partir de plasma humain destiné au fractionnement qui consiste à précipiter les protéines par le froid ou par l'éthanol à froid et à appliquer des techniques de chromatographie afin de séparer et de purifier les protéines désirées.

Le plasma destiné à la fabrication des MDP fait l'objet d'une qualification répondant au concept de Dossier Permanent du Plasma (DPP), appelé aussi *Plasma master File* introduit par la Directive 2003/63/CE.

Il fournit toutes les informations détaillées concernant les caractéristiques du plasma, en particulier :

- les critères de sélection et d'exclusion des donneurs,
- les centres de collecte et dates d'audit par les autorités de santé,
- les données épidemiologiques portant sur les maladies infectieuses transmissibles par le sang,
- les centres de contrôle des dons et des mélanges de plasma,
- le système mis en place pour assurer la traçabilité de chaque don, depuis l'établissement de collecte jusqu'au produit fini et inversement.

Les analogues recombinants des MDP sont obtenus en introduisant les gènes codant pour la protéine souhaitée dans des cellules d'origine animale ou humaine. Les cellules mères ainsi obtenues (Master Cell Bank) sont ensuite cultivées dans des bioréacteurs.

La sécurité biologique repose sur l'ensemble des procédés de fabrication, de précipitation, d'isolement et de purification qui ont souvent une capacité à éliminer les virus (ou ATNC : Agents Transmissibles Non Conventionnels) mais aussi sur l'introduction de méthodes spécifiques d'élimination ou d'inactivation virale (voir tableau p. 146 et 147 les exemples de méthodes de sécurisation pour chaque médicament).

Les procédés de sécurisation et leurs méthodes de validation sont décrits dans des recommandations européennes :

EMA/CHMP/BWP/706271/2010 - 21 July 2011 - Guideline on plasma-derived medicinal products

EMA/CPMP/ICH/295/95 - October 1997 - ICH Topic Q 5 A (R1) Quality of Biotechnological Products: Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin.

4 • PHARMACOVIGILANCE SPÉCIFIQUE

Outre les dispositions appliquées aux médicaments en général (AMM, AAC, AP, CPC ou AD), l'origine humaine de ces médicaments a impliqué la mise en place d'un **régime particulier** imposant la démonstration de la sécurité virale de ces produits.

En France, le sang et le plasma sont collectés auprès de donneurs bénévoles, non rémunérés, dans le respect de l'anonymat. Le LFB (Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies) est le seul laboratoire pharmaceutique habilité à fractionner le plasma issu des dons collectés sur le territoire national par les sites de l'établissement français du sang (EFS). Le régime de pharmacovigilance des médicaments dérivés du plasma précise l'obligation pour les pharmaciens d'en assurer la traçabilité.

A • TRAÇABILITÉ

La traçabilité est organisée pour retrouver rapidement l'historique, l'utilisation et la localisation du médicament dérivé du plasma. Cela implique le médecin, le pharmacien et l'infirmier(e) à chaque étape, depuis la collecte de plasma jusqu'au patient en passant par le fabricant.

B • SIGNALEMENT DES EFFETS INDÉSIRABLES

Les modalités de signalement des effets indésirables sont clairement définies dans deux décrets relatifs à la pharmacovigilance :

Décret n° 95-566 du 6 mai 1995 :

Tous les professionnels de santé habilités à prescrire, dispenser ou administrer un MDS, ont l'obligation de faire une déclaration **immédiate dans les 24 heures** s'ils constatent **un effet indésirable, quelle que soit sa nature**.

Toute réaction, pendant ou après l'injection, devra être signalée sur le bordereau de traçabilité. La déclaration est transmise au centre régional de pharmacovigilance si possible par l'intermédiaire du correspondant local de pharmacovigilance.

Décret n° 2012-1244 du 8 novembre 2012 relatif au renforcement des dispositions en matière de sécurité des médicaments à usage humain soumis à autorisation de mise sur le marché et à la pharmacovigilance :

Le patient ou son représentant mandaté (parent d'un enfant, associations agréées sollicitées par le patient) peut déclarer les effets indésirables qu'il, ou son entourage, suspecte d'être liés à l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments, y compris lors de la grossesse ou de l'allaitement.

La déclaration doit être faite le plus tôt possible après la survenue de l'évènement (Portail de signalement des évènements sanitaires indésirables, https://signalement.social-sante.gouv.fr).

C • INFORMATION DU PATIENT ET RETRAIT DE MEDICAMENT DU MARCHÉ

Avant l'instauration du traitement, les prescripteurs doivent informer systématiquement leurs patients de la nature des traitements, sur les risques avérés et les risques théoriques qui y sont liés (circulaire du 9 avril 1998) et sur les différentes mesures de rappel de lots.

- Extrait de la loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé :
  « Toute personne a le droit d'être informée sur son état de santé. Cette information porte sur les différentes investigations, traitements ou actions de prévention qui sont proposés, leur utilité, leur urgence éventuelle, leurs conséquences, les risques fréquents ou graves normalement prévisibles qu'ils comportent ainsi que sur les autres solutions possibles et sur les conséquences prévisibles en cas de refus. Lorsque, postérieurement à l'exécution des investigations, traitements ou actions de prévention, des risques nouveaux sont identifiés, la personne concernée doit en être informée, sauf en cas d'impossibilité de la retrouver. »

Cette information orale peut s'accompagner de la remise d'un document d'information.

À la sortie de l'établissement de santé, une lettre de liaison indiquant l'administration de produits sanguins ou dérivés du sang doit être remise au patient.

- **Avis du Comité Consultatif National d'Ethique (CCNE)** n° 55 du 1er octobre 1997 sur l'information à donner aux patients à propos de la possibilité de transmission de l'agent de la maladie de Creutzfeldt-Jakob par des composants du sang. Pour des informations complémentaires, consulter le site du CCNE : www.ccne-ethique.fr.
- **Circulaire DGS/SB n°98/231 du 9 avril 1998** relative à l'information des malades en matière de risques liés aux produits sanguins labiles et aux médicaments dérivés du sang et sur les différentes mesures de rappels effectuées sur ces produits sanguins. Pour des informations complémentaires, consulter le site de l'ANSM : http://ansm.sante.fr/
- **Avis du Comité Consultatif National d'Ethique (CCNE) n° 85 du 4 novembre 2004** relatif à l'information sur le risque de transmission sanguine de la maladie de Creutzfeldt-Jakob.**Analyse du risque de transmission de la variante de la Maladie de Creutzfeldt-Jakob (vMCJ) par les produits de santé d'origine humaine,** 7ème actualisation du groupe d'experts pluridisciplinaire, juillet 2009.
- **Décret n° 2016-995 du 20 juillet 2016 relatif aux lettres de liaison**.

Une coopération étroite et active de tous les acteurs est évidemment primordiale pour une maîtrise parfaite du circuit de l'information, pour la validation de cette information et donc pour une traçabilité fiable du donneur au patient et du patient au donneur.

Le personnel infirmier est un élément essentiel de ce circuit de vigilance.

5 • CIRCUIT AU SEIN DES ÉTABLISSEMENTS DE SANTÉ

A • LA SURVEILLANCE DES APPROVISIONNEMENTS

Les tensions sur les approvisionnements des MDP sont sensibles du fait de la spécificité et de la rareté de la matière première, du délai nécessaire à leur fabrication, du marché international et des indications émergentes.

Des tensions ont été observées sur de nombreuses catégories de MDP et en particulier :

- l'alpha-1 antitrypsine
- les facteurs VIII (Circulaire DGS/DHOS/AFFSaPS n°258-03 du 28 mai 2003 relative aux prescriptions de facteur de coagulation en situation de tension sur les approvisionnements).
- le fibrinogène (Proposition de hiérarchisation des indications du fibrinogène en situation de tension forte sur les approvisionnements pour le marché français du 21/11/2008). Un guide de bon usage des spécialités à base de fibrinogène humain en France a été réalisé en 2019 par l'ANSM et le groupe PERMEDES. Il est disponible sur le site de l'ANSM.
- les immunoglobulines :
  - *Circulaire DGS/PP/DHOS/E2/AFSSAPS/2008-92 du 14 mars 2008 relative à la surveillance des approvisionnements en immunoglobulines normales et à la gestion des situations de tension ;*
  - *Note DHOS/SDE/bureauE2 du 25/08/2008 sur la prescription et la disponibilité des médicaments à base d'immunoglobulines humaines intraveineuses dans le contexte d'une situation internationale de forte tension des approvisionnements ;*
  - *Alerte MED 2010 10 / B 27 du 27 décembre 2010 « Proposition de hiérarchisation des indications des immunoglobulines humaines intraveineuses (IgIV) en situation de tension forte sur les approvisionnements pour le marché français » actualisée le 18/09/2013 ;*
  - *Recommandations d'utilisation du GAMMAGARD® (Takeda) par le CEREDIH (en date du 26/03/2013) en collaboration avec le groupe PERMEDES ;*
  - *Message d'Alerte Rapide Sanitaire (MARS) 26/03/2014 - Ministère des affaires sociales et de la santé, DGS, Département des Urgences Sanitaires : Tension d'approvisionnement en immunoglobulines humaines polyvalentes intraveineuses sur le marché français : rappel de la hiérarchie des indications des immunoglobulines humaines intraveineuses (IgIV).*
  - *Hiérarchisation des indications des immunoglobulines humaines polyvalentes (Tableau, version avril 2019) (18/04/2019).*
  - *Note d'information n° DGS/PP2/DGOS/PF2/2019/144 du 25 juin 2019 relative à l'actualisation de la hiérarchisation des indications des immunoglobulines humaines polyvalentes.*
  - *Actualisation ANSM : hiérarchisation avril 2019, tension Ig publié 14/10/2021.*

B • STOCKAGE - CONSERVATION - TRANSPORT

- Conserver à l'abri de la lumière.
- Ne pas congeler (sauf ARTISS®, TISSEEL®, VERASEAL® et OCTAPLAS LG®, conservés à température négative).
- Médicaments conservés à température ≤ 25°C ou ≤ 30°C : peuvent être conservés au réfrigérateur (entre 2 et 8°C) si la température extérieure est supérieure à 25°C et en l'absence d'indication contraire de l'AMM.
- Avant administration : amener le(s) flacon(s) ou seringue(s) à température ambiante.

La conservation des MDS congelés :

Le besoin de conservation à des températures négatives des spécialités ARTISS®, VERASEAL®, TISSEEL® (colles biologiques) et OCTAPLAS LG® (plasma) constitue une singularité parmi les MDS. Les établissements qui font le choix de ces médicaments doivent mettre en place un circuit spécifique et sécurisé. La maîtrise de ce circuit conditionne l'intégrité et la qualité des produits. Sa mise en place nécessite l'implication des professionnels de santé concernés (pharmacie, services logistiques, services utilisateurs) et des directions d'établissement qui permettent :

- l'achat des congélateurs, des systèmes de traçabilité de la température et d'alarme en cas de dysfonctionnement, de conditionnements isothermes réfrigérés,
- l'organisation de la maintenance de ces équipements.

La démarche globale nécessite une analyse préalable des risques, puis la mise en place d'un système d'assurance qualité incluant l'information/formation des personnels à ce circuit sensible, et enfin la réalisation de contrôles de conformité (audits de procédure).

Généralités sur la gestion des grands froids et vagues de chaleur :

Mises au point de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) :

- conservation des médicaments en cas d'épisode de grand froid - Mise au point (16/12/2009) https://archive.ansm.sante.fr/Dossiers/Conditions-climatiques-extremes-et-produits-de-sante/Grand-froid-et-produits-de-sante/(offset)/1
- conservation des médicaments en cas de vague de chaleur - Mise au point (01/06/2017) https://ansm.sante.fr/uploads/2023/06/22/20230622-map-canicule-bon-usage-med-2023.pdf

L'ANSM précise que pour les médicaments conservés à température ≤ 25°C ou 30°C, en particulier les médicaments en solution, l'exposition à des températures supérieures à 40°C (notamment dans les véhicules sanitaires) est particulièrement à risque (les échanges thermiques avec l'air ambiant et la montée en température sont beaucoup plus rapides pour une solution que pour une forme solide). Compte tenu de la relative fragilité de ces produits, a fortiori médicaments biologiques, il est à craindre qu'une exposition non contrôlée à une température élevée et pour un temps d'exposition plus ou moins variable, entraîne une dégradation potentielle conduisant à une perte probable d'activité, voire à la formation de produits de dégradation qui pourraient être potentiellement toxiques. Aussi, à titre de précaution, il est recommandé lors des périodes de fortes chaleurs d'adopter des conditions optimisées de conservation de ces produits, par exemples :

- conserver les médicaments au réfrigérateur (entre 2 et 8°C) en l'absence d'indication contraire de l'AMM,
- disposer d'emballages isothermes (non réfrigérés) pour leur transport au sein des établissements ou après rétrocession jusqu'au domicile des patients).

Conservation RCP Exposition conditions extrêmes	Température entre 2°C et 8°C (réfrigérateur)	Température inférieure à 25 ou 30°C	Température ambiante
Vague de chaleur	**Stockage :** sans conséquence si maintien du stockage au réfrigérateur **Transport :** emballage isotherme réfrigéré sans congélation	**Stockage :** sans conséquence sur la conservation si épisode ponctuel de quelques jours ou semaines (essais de stabilité plusieurs semaines à 40°C) **Transport :** emballage isotherme non réfrigéré	**Stockage :** sans conséquence sur la conservation (essais de stabilité 6 mois à 40°C) **Transport :** emballage isotherme non réfrigéré
Épisodes de grand froid	**Stockage :** sans conséquence **Transport :** attention à la congélation pouvant avoir des conséquences	**Stockage :** sans conséquence sur la conservation si quelques heures **Stockage et transport :** attention à la congélation pouvant avoir des conséquences	

C • DISPENSATION, TRAÇABILITÉ ET IDENTITOVIGILANCE

La dispensation des MDS par la pharmacie est nominative. La pharmacie enregistre les données relatives au médicament dispensé (dénomination, lot, quantité), au patient, au prescripteur et au service. Un bordereau de traçabilité mentionnant les informations de prescription et de dispensation est joint au médicament. Un exemplaire complété avec l'étiquette détachable du conditionnement primaire qui identifie le lot est conservé par la pharmacie. Cependant, certains services peuvent être autorisés à détenir une dotation pour besoins urgents. Dans ce cas, l'identité du patient n'est enregistrée par la pharmacie qu'après confirmation de l'administration.

La personne qui administre le médicament complète le bordereau de traçabilité et appose les étiquettes détachables du flacon qui identifient le lot : sur un exemplaire du bordereau retourné à la pharmacie, et sur un exemplaire conservé dans le dossier du patient.

L'infirmier(e) ou le médecin, doit vérifier que le numéro de lot figurant sur le flacon correspond à celui qui est indiqué sur le bordereau. Il convient de vérifier également que l'identité du patient correspond bien à celle du patient identifié sur le bordereau.

Certains médicaments présents dans le guide dans le chapitre facteurs de la coagulation n'ont pas le statut de MDS et ne rentrent donc pas dans le cadre du décret du 6 mai 1995. Cependant, leur l'étiquetage est identique aux MDS et dans certains RCP on retrouve des recommandations en terme de traçabilité. De nombreuses PUI tracent ces médicaments comme des MDS car la plupart sont utilisés dans des pathologies chroniques rares et font l'objet d'un suivi par des centres spécialisés auxquels les PUI peuvent apporter des informations précieuses grâce aux logiciels qui assurent la traçabilité de l'ensemble des traitements.

D • RECONSTITUTION

- Lire attentivement les informations de la notice du médicament avant de débuter.
- Vérifier la date de péremption.
- Amener les flacons à température ambiante.
- Se laver les mains et poser le matériel sur une surface **propre et plane**.
- Aseptiser la surface des bouchons avec des tampons alcoolisés.
- Ne pas utiliser de solution trouble ou contenant un dépôt.
- Reconstituer la solution avec le système de transfert ou dispositif sans aiguille fourni selon les modalités précisées dans la notice. Il est **important** d'utiliser le matériel d'administration conseillé ou fourni avec le médicament.
- NE PAS DILUER sauf **VIALEBEX® 20 %** 10 mL chez les nouveaux-nés et les nourrissons, **BERIRAB®, NORMOSANG®**.
- Le mélange avec d'autres produits ou médicaments est formellement déconseillé.
- Agiter doucement par rotation en évitant la formation de mousse.
- Pour la stabilité de la solution après reconstitution, consulter la notice, le chapitre correspondant ou le tableau récapitulatif dans ce guide. La démonstration d'une durée de stabilité de la solution reconstituée n'autorise pas une administration différée mais permet une durée de perfusion plus longue.
- Toute fraction restante est éliminée en suivant le circuit des déchets d'activité de soins à risques infectieux (DASRI).
- Tutofaccoag (Tutoriel pour l'auto administration des facteurs de coagulation) : www.hemophilie-crh.fr/tutofaccoag/

E • ADMINISTRATION ET SURVEILLANCE

- Surveillance lors de l'administration :

Parmi les effets indésirables les plus fréquemment observés avec certains des médicaments dérivés du plasma, on peut citer : céphalées, fièvre, nausées, vomissements, frissons, réactions cutanées de type allergiques, myalgies.

- Conduite à tenir :
  - Prévenir le médecin.
  - Arrêter la perfusion qui pourra être reprise ultérieurement à un débit plus lent.
  - Prescrire éventuellement un traitement préventif par antihistaminiques si ces incidents se répètent.
- Dans le cas de réactions plus graves (bronchospasmes, accélération du rythme cardiaque, hypotension), arrêter immédiatement l'administration et instaurer un traitement symptomatique. Ces effets peuvent plus particulièrement survenir lors des premières injections d'immunoglobulines, de facteurs IX et de plasma.

Un débit initial trop rapide de la perfusion ou un non respect de la mise à température ambiante peut favoriser de telles réactions. Il est donc important de respecter la vitesse d'administration et de surveiller le patient pendant et après la perfusion. Il convient également de s'assurer qu'il n'existe aucune allergie connue à l'un des constituants de la préparation.

Consultez le pharmacien de l'établissement pour toute information complémentaire.

F • RÉTROCESSION

- Seuls deux MDS sont disponibles en pharmacie de ville qui doivent en assurer la traçabilité : GAMMATÉTANOS® et le RHOPHYLAC®.

Les autres médicaments de ce guide sont soit en réserve hospitalière et donc non rétrocédables soit dispensés au public uniquement dans les PUI autorisées (information par spécialité tableau p. 150 à 153).

Il existe cependant une exception, depuis le 15 juin 2021, l'emicizumab est le seul traitement bénéficiant d'un double circuit de dispensation "ville-hôpital" dans le domaine de l'hémophilie. Dans le cadre de cette nouvelle organisation,une formation e-learning institutionnelle « HEMOPHAR » est proposée aux pharmaciens d'officines prenant en charge des patients traités par emicizumab cf p. 92).

- Décret n° 2010-1263 du 22 octobre 2010 relatif à l'élimination des déchets d'activités de soins à risques infectieux produits par les patients en auto-traitement.
- Décret n° 2011-763 du 28 juin 2011 relatif à la gestion des déchets d'activités de soins à risques infectieux perforants produits par les patients en auto-traitement.
- L'instruction DGS/DGOS du 3 mars 2017 relative à la dispensation des facteurs anti-hémophiliques VIII et IX a pour objet de rappeler que les pharmacies à usage intérieur des établissements de santé doivent être en mesure de dispenser sans modification les facteurs anti-hémophiliques VIII et IX prescrits, à l'exception des cas justifiés des situations d'urgence médicale.

G • ARCHIVAGE

La pharmacie enregistre les administrations qui lui sont confirmées et conserve les bordereaux de traçabilité qui mentionnent les données de prescription, de dispensation et d'administration. La durée de l'archivage est de 40 ans. La réglementation autorise le traitement automatisé des informations (Arrêté du 24 décembre 1997). En revanche, l'archivage sur un support papier reste obligatoire. Ces documents sont conservés dans des conditions assurant la confidentialité et la sécurité des données.

Cf. schéma p. 20-21.

6 • TARIFICATION À L'ACTIVITÉ

La majorité des MDP et de leurs analogues recombinants font l'objet d'un paiement en sus des tarifs des Groupes Homogènes de Séjour (GHS) et leur utilisation doit respecter des bonnes pratiques établies dans un contrat d'établissement. Il est nécessaire de s'informer des mises à jour de cette liste, qui évolue régulièrement.

Pour qu'un établissement puisse bénéficier du remboursement intégral de ces médicaments, leur utilisation doit être conforme à l'AMM. Par exception, lorsque le prescripteur ne se conforme pas au référentiel de bon usage, il doit porter au dossier médical du patient l'argumentation qui l'a conduit à prescrire (publications…) et informer le patient.

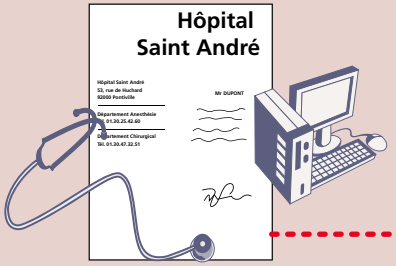
Traçabilité à l'hôpital

(cas général)

UNITE DE SOINS

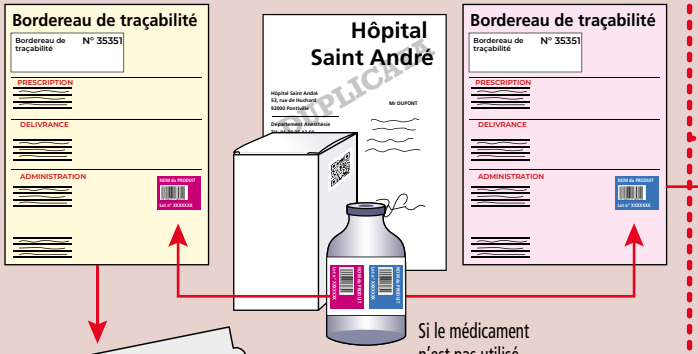
Médecin

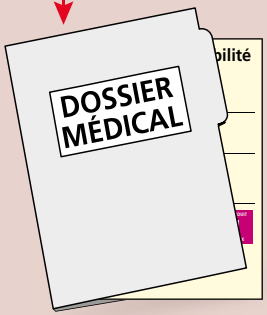
Prescription nominative



Personnel infirmier

Administration





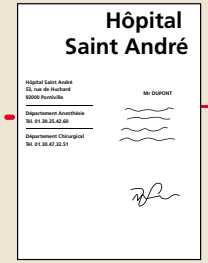
Si le médicament
n'est pas utilisé,
il est retourné à la pharmacie
accompagné du bordereau

PHARMACIE HOSPITALIÈRE

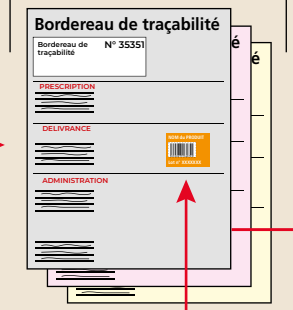
Pharmacien

Dispensation

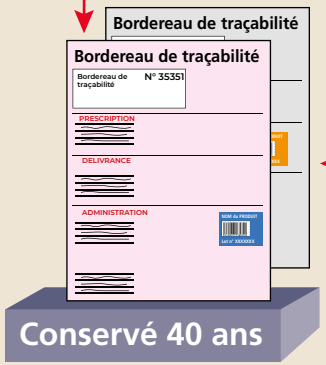
Bordereau de délivrance et de traçabilité



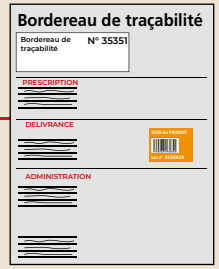
Transcription
des informations
de l'ordonnance
sur le bordereau



Etiquette de
traçabilité



Copie du bordereau
conservée à la pharmacie
jusqu'au retour
du bordereau complété



CRH HEMOPHARPLUS

HEMOPHAR PLUS est la nouvelle plateforme de **formation** et d'**accompagnement** des **pharmaciens d'officine** impliqués dans la prise en charge des **patients hémophiles.**
Elle dispose actuellement d'un parcours pédagogique **(e-Learning)** pour sécuriser l'accès en ville du traitement par **emicizumab** (Hemlibra®).

À l'avenir, cette plateforme pourra être utilisée pour d'autres médicaments indiqués dans les maladies hémorragiques rares. En fonction du type de médicament qui pourra être dispensé en pharmacie d'officine, les pharmaciens pourront accéder au parcours de formation spécifique.

Retrouvez l'ensemble du parcours e-learning sur :
https://www.hemopharplus-crh.fr

PERMEDES CRH SFPC HCL

CRH TutoFacCoag
TUTORIEL POUR L'AUTO-TRAITEMENT PAR FACTEUR DE COAGULATION

Des **vidéos éducatives** sont mises à votre disposition sur le site internet du Centre de Référence Hémophilie : *www.hemophilie-crh.fr/tutofaccoag*
Elles s'adressent **aux personnes atteintes d'une maladie hémorragique rare ou à leur aidant, formés à l'injection de médicament**.
Avant de les visionner, il est recommandé d'avoir bénéficié d'une prise en charge éducative et d'un apprentissage dans un Centre de Ressource et de Compétence.

Retrouvez l'ensemble des vidéos TUTOFACCOAG sur :
www.hemophilie-crh.fr/tutofaccoag/

Association française des hémophiles

Albumine humaine

L'albumine est la protéine la plus abondante du plasma dont 80 % de la pression oncotique lui est attribuable. Elle joue donc un rôle central dans la distribution des fluides dans l'organisme. En plus de ses propriétés d'expansion volémique, l'albumine est un transporteur d'acide gras, d'hormones, de toxines/métabolites et participe à la pharmacocinétique de nombreux médicaments.
L'albumine fait partie de la famille des solutés de remplissage de type colloïde. Elle peut être utilisée sous forme iso-oncotique (4-5 %) ou hyper-oncotique (20 %). Les solutés hyper-oncotiques permettent un apport plus important d'albumine, mais exposent au risque d'insuffisance rénale.
L'albumine est produite par le foie dont elle représente environ 10 % de l'activité de synthèse protéique. En conséquence, les hépatopathies sévères sont associées à une hypo-albuminémie. Le traitement par albumine lors des complications de la cirrhose est une des indications les mieux évaluées par des essais cliniques.

- **ALBUMINE HUMAINE BIOTEST®** (GRIFOLS)
- **ALBUNORM®** (OCTAPHARMA)
- **ALBUREX®** (CSL BEHRING)
- **ALBUTEIN®** (GRIFOLS)
- **VIALEBEX®** (LFB BIOMEDICAMENTS)

1 • Présentations

Laboratoire	Spécialité	Quantité/ flacon (g)	Volume (mL)	Concentration mg/mL (%)	Forme	Solvant fourni
GRIFOLS	ALBUMINE HUMAINE BIOTEST®	12,5	250	50 (5 %)	Solution	Prêt à l'emploi
		10	50	200 (20 %)		
		20	100			
OCTAPHARMA	ALBUNORM®	4	100	40 (4 %)	Solution	Prêt à l'emploi
		10	250			
		20	500			
		5	100	50 (5 %)		
		12,5	250			
		25	500			
		10	50	200 (20 %)		
		20	100			

Laboratoire	Spécialité	Quantité/ flacon (g)	Volume (mL)	Concentration mg/mL (%)	Forme	Solvant fourni
CSL BEHRING	ALBUREX®	5	100	50 (5 %)	Solution	Prêt à l'emploi
		12,5	250			
		25	500			
		10	50	200 (20 %)		
		20	100			
GRIFOLS	ALBUTEIN®	5	100	50 (5 %)	Solution	Prêt à l'emploi
		12,5	250			
		25	500			
		2	10	200 (20 %)		
		10	50			
		20	100			
LFB BIOMEDICAMENTS	VIALEBEX®	4	100	40 (4 %)	Solution	Prêt à l'emploi
		10	250			
		20	500			
		5	100	50 (5 %)		
		12,5	250			
		25	500			
		2	10	200 (20 %)		
		10	50			
		20	100			

2 • Utilisations thérapeutiques

Restauration et maintien du volume sanguin circulant lorsque l'hypovolémie a été démontrée et que l'utilisation d'un colloïde est appropriée. Le choix de l'albumine préférentiellement à un colloïde artificiel dépend de la situation clinique du patient en se basant sur les recommandations officielles émises par l'ANSM en 2003*.

Albumine hyperoncotique : ALBUMINE HUMAINE BIOTEST® 20 %, ALBUNORM® 20 %, ALBUREX® 20 %, ALBUTEIN® 20 %, VIALEBEX® 20 % :

Son pouvoir d'expansion est de 400 % et sa durée d'action de 6 à 10 heures. Son utilisation est recommandée dans les cas suivants :

- Remplissage vasculaire si syndrome œdémateux majeur et hypoalbuminémie profonde, réanimation hors phase initiale, réaction du greffon contre l'hôte.
- Cirrhose adulte et enfant : ascite tendue ou volumineuse déjà traitée par paracentèse, infection spontanée du liquide d'ascite, en péri-opératoire de transplantation hépatique. Selon l'HAS en 2007 :

Albumine humaine et plasma thérapeutique
Albumine humaine
ALBUMINE HUMAINE ET PLASMA THÉRAPEUTIQUE

➤ dans le cadre de la ponction évacuatrice et de l'expansion volémique :
. si ponction répétée à court terme **
. au-delà de 5 litres d'ascite soustraits
. entre 3 et 5 litres d'ascite soustrait, une expansion volémique est recommandée malgré l'absence d'effet démontrée sur la survie.

En dessous de 3 litres d'ascite soustraits, l'expansion par perfusion d'albumine est laissée à l'appréciation du médecin.

➤ dans le cadre du traitement curatif de l'infection du liquide d'ascite
➤ dans le cadre du syndrome hépato-rénal (SHR)

- Remplissage vasculaire chez la femme enceinte en pré-éclampsie, en cas d'hypoprotidémie.
- Prévention de l'ictère nucléaire du nouveau-né.
- Hypoalbuminémie profonde et symptomatique du nouveau-né ou nourrisson.
- Maladies congénitales de la bilirubine.
- En 2ème intention, troubles hémodynamiques du nouveau-né.

Albumine iso-oncotique :
Hypotonique : ALBUNORM® 4%, VIALEBEX® 4 %
Isotonique : ALBUMINE HUMAINE BIOTEST® 5 %, ALBUNORM® 5 %, ALBUREX® 5 %, ALBUTEIN® 5 %, VIALEBEX® 5 %

Avec un pouvoir d'expansion de 70 % et une durée d'efficacité de 6 à 10 heures, les solutions d'albumine iso-oncotique sont utilisées :

En 1ère intention* :

- Remplissage vasculaire chez la femme enceinte en pré-éclampsie, en cas d'hypoprotidémie.

En 2ème intention* :

- Remplissage vasculaire, enfant et adulte, si contre-indication des colloïdes de synthèse ou quand leur posologie maximale est atteinte.
- Brûlés graves, échanges plasmatiques, syndrome de Lyell.

Au cours des échanges plasmatiques, le volume de plasma extrait doit être compensé par un liquide de substitution dont le choix se fait selon la pathologie. L'albumine présente l'avantage de restaurer la pression oncotique. Les pratiques consistent à utiliser un soluté de remplissage (cristalloïde ou colloïde artificiel) puis de l'albumine 4 % ou de l'albumine 5 %.

* Recommandations concernant l'utilisation de l'albumine humaine à usage thérapeutique-ANSM 2003.
** Prise en charge de l'ascite de la cirrhose chez l'adulte - Conseil de pratique-SNFGE/AFAF 2016.

3 • Posologie

- La posologie est fonction de :
  - ➤ de la taille et du poids du patient
  - ➤ de la sévérité du traumatisme ou de l'affection
  - ➤ des pertes liquidiennes et protéiques

ALBUMINE HUMAINE BIOTEST® 20 %, ALBUNORM® 20 %, ALBUREX® 20 %, ALBUTEIN® 20 %, VIALEBEX® 20 % :
50 mL, 100 mL

- Détermination de la dose en fonction de la volémie à restaurer et non de l'albuminémie.
- **Cirrhose** de l'adulte et de l'enfant :
  - ➤ Ascite tendue ou volumineuse : posologie calculée sur la base de 8 g/L de volume d'ascite évacué***. Les dernières recommandations SNFGE/AFAF proposent 6 g/L de volume d'ascite évacué**.
  - ➤ Infection spontanée du liquide d'ascite : 1,5 g/kg à J1 puis 1 g/kg à J3.

VIALEBEX® 20 % 10 mL chez le nouveau-né et le nourrisson :

- 1 à 2 g/kg (dilution au 1/2 dans du glucose 5 % ou du NaCl 0,9 % selon natrémie).

4 • Voie d'administration

- Administration par voie intraveineuse.

ALBUMINE HUMAINE BIOTEST® 20 %, ALBUNORM® 20 %, ALBUREX® 20 %, ALBUTEIN® 20 %, VIALEBEX® 20% : 50 mL, 100 mL : *administration possible après dilution avec une solution isotonique* (Glucose 5 % ou NaCl 0,9 % selon natrémie).

5 • Conservation et reconstitution

- Solution claire ou légèrement opalescente, incolore, jaune, ambre ou verte.

Spécialité	Température de conservation	Péremption
ALBUMINE HUMAINE BIOTEST®	≤ 25°C à l'abri de la lumière	3 ans
ALBUNORM®		
ALBUREX®		
ALBUTEIN®	≤ 30 °C à l'abri de la lumière	
VIALEBEX®	≤ 25°C à l'abri de la lumière	

** Prise en charge de l'ascite de la cirrhose chez l'adulte - Conseil de pratique-SNFGE/AFAF 2016.
*** Prise en charge des complications chez les malades atteints de cirrhose – HAS 2007.

Albumine humaine et plasma thérapeutique
Albumine humaine
ALBUMINE HUMAINE ET PLASMA THÉRAPEUTIQUE

6 • Débit d'administration

Spécialité	Débit maximum en mL/min
ALBUMINE HUMAINE BIOTEST®	4 (1 mL = 20 gouttes) Données empiriques
ALBUNORM®	
ALBUREX®	
ALBUTEIN®	
VIALEBEX®	

- Pour la perfusion, possibilité d'utiliser un régulateur de débit pour solution parentérale. Utiliser un perfuseur et pas de transfuseur.
- Adapter à chaque cas et aux différentes indications.

Remarques

Choix de la concentration en albumine en fonction de la natrémie et de l'état d'hydratation du patient. Bilan électrolytique à surveiller.

7 • Précautions d'emploi

- Paramètres hémodynamiques à contrôler régulièrement :
  - ➤ pression artérielle et pouls, pression veineuse centrale, pression artérielle pulmonaire ;
  - ➤ diurèse, électrolytes, hématocrite/hémoglobine ;
  - ➤ signes cliniques de défaillance respiratoire/cardiaque (dyspnée), d'augmentation de la pression intra-crânienne (céphalée) ;
  - ➤ bilan électrolytique.
- Les solutions d'albumine ne doivent pas être diluées dans de l'eau ppi en raison du risque d'hémolyse chez le patient.
- L'hémodilution représente un risque pour le patient. L'albumine doit être utilisée avec précaution dans les cas d'hypervolémie suivants :
  - ➤ insuffisance cardiaque décompensée, hypertension artérielle, œdème pulmonaire ;
  - ➤ varices œsophagiennes, syndromes hémorragiques ;
  - ➤ anémie sévère, anurie.
- En cas d'administration d'un volume important, les paramètres de la coagulation et l'hématocrite seront contrôlés.
- Lors d'études de suivi de patients atteints de traumatismes crâniens, la réanimation par l'albumine a été associée à un taux de mortalité plus élevé que la réanimation avec une solution saline. Il est conseillé d'administrer l'albumine avec prudence chez les patients atteints de traumatismes crâniens sévères.

Spécialité	Volume (mL)	Taux de sodium/flacon
ALBUMINE HUMAINE BIOTEST® 5 %	250	833 mg
ALBUMINE HUMAINE BIOTEST® 20 %	50	140 mg
	100	280 mg
ALBUNORM® 4 % ALBUNORM® 5 %	100	331 à 368 mg
	250	828 à 920 mg
	500	1 656 à 1 840 mg
ALBUNORM® 20 %	50	165,6 à 184 mg
	100	331 à 368 mg
ALBUREX® 5 %	100	320 mg
	250	800 mg
	500	1 600 mg
ALBUREX® 20 %	50	160 mg
	100	320 mg
ALBUTEIN® 5 %	100	333,5 mg
	250	833,8 mg
	500	1 667,5 mg
ALBUTEIN® 20 %	10	33,4 mg
	50	166,8 mg
	100	333,5 mg
VIALEBEX® 4 %	100	350 mg
	250	875 mg
	500	1 750 mg
VIALEBEX® 5 %	100	334 mg
	250	835 mg
	500	1 670 mg
VIALEBEX® 20 %	10	28 mg
	50	140 mg
	100	280 mg

8 • Contre-indications

- Hypersensibilité connue à l'un des constituants de la préparation.
- Les solutions d'albumine ne doivent pas être diluées dans de l'eau ppi en raison du risque d'hémolyse chez le patient . Ne pas mélanger l'albumine humaine avec d'autres médicaments, avec du sang total ou des globules rouges.

Albumine humaine et plasma thérapeutique
Albumine humaine
ALBUMINE HUMAINE ET PLASMA THÉRAPEUTIQUE

Remarques

PULMOCIS®, VASCULOCIS®, ROTOP-NanoHSA®, SERALB-125 - Albumine humaine iodée (125 I) sont des préparations radiopharmaceutiques à base d'agrégat d'albumine humaine technétiée utilisées lors de scintigraphies à visées diagnostiques.

OPTISON® est une suspension injectable (IV) de microsphères d'albumine humaine utilisée en échographie.

Plasma thérapeutique

Le plasma constitue 55 % du volume du sang total. Formé d'eau à 90 %, de sels, de lipides et d'hormones, le plasma est surtout un liquide riche en protéines, dont l'albumine, sa protéine principale, les immunoglobulines, ainsi que les facteurs de coagulation et le fibrinogène. Physiologiquement, le plasma remplit plusieurs fonctions : le transport des cellules sanguines et des substances nutritives, la régulation de l'eau et des sels minéraux de l'organisme, la défense contre les infections, la coagulation du sang.

Le plasma thérapeutique est utilisé dans deux familles d'indications : la restauration de l'hémostase par apport des facteurs de coagulation et les échanges plasmatiques. Le plasma médicament est viro-atténué par technique solvant-détergent. Il existe deux autres types de plasmas thérapeutiques, sécurisé et viro-atténué par amotosalen, qui sont des produits sanguins labiles (PSL). Les manifestations allergiques sont la complication potentiellement grave lors de l'administration du plasma. La survenue de syndromes de détresse respiratoire aiguë post-transfusionnelle est désormais rare. À ce jour, quel que soit leur statut, médicament ou produit sanguin labile, il n'existe pas d'argument pour recommander un plasma plus qu'un autre. Un protocole national de diagnostic et de soins « Purpura thrombotique thrombocytopénique » a été rédigé en 2023. Il décrit la place de la plasmathérapie dans le traitement de cette pathologie.

Une présentation lyophilisée d'OCTAPLAS LG® de groupe universel AB a obtenu une AMM européenne en février 2023. Elle présente l'avantage de s'affranchir de l'étape de décongélation, ce qui présente un intérêt dans la prise en charge des hémorragies massives notamment en pré-hospitalier. Cette présentation est réservée au pré-hospitalier, à l'hôpital en attente de plasma décongelé ou dans les établissements et unités de soins ayant des difficultés d'accès aux plasmas thérapeutiques congelés et dans la prise en charge de l'hémorragie du peri-partum.

Albumine humaine et plasma thérapeutique
Plasma thérapeutique

- **OCTAPLAS LG®** (OCTAPHARMA)

1 • Présentations

Laboratoire	Spécialité	Groupe	Volume (mL)	Concentration (mg/mL)	Forme	Solvant et nécessaire fourni
OCTAPHARMA	**OCTAPLAS LG®**	A B O AB	200	45-70 (protéines plasmatiques humaines)	Solution congelée	-
		AB	200 (après reconstitution)		Poudre	Eau ppi, dispositif de transfert, 2 tampons d'alcool

2 • Utilisations thérapeutiques

- **OCTAPLAS LG®** solution congelée
  - ➤ Déficits complexes en facteurs de la coagulation dus à une insuffisance hépatique sévère ou une transfusion massive.
  - ➤ Thérapie de substitution en cas de déficits en facteurs de la coagulation lorsque le concentré spécifique n'est pas disponible.
  - ➤ Antagonisation rapide des effets anticoagulants oraux lorsqu'un concentré de complexe prothrombinique n'est pas disponible ou si l'administration de vitamine K est insuffisante (altération de la fonction hépatique) ou en situation d'urgence.
  - ➤ Hémorragies potentiellement dangereuses pendant un traitement fibrinolytique chez les patients non répondeurs aux mesures conventionnelles.
  - ➤ Procédures d'échange plasmatique thérapeutique incluant celles utilisées lors d'un purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT).
- **OCTAPLAS LG®** poudre (plasma lyophilisé - groupe sanguin AB) est une alternative thérapeutique de 1ère intention aux plasmas déjà disponibles (plasma lyophilisés et PFC), uniquement autorisée dans « les situations d'urgences pour tout patient présentant un choc hémorragique ou dans une situation à risqur de transfusion massive conduisant à un déficit complexe en facteurs de coagulation tels que les coagulopathies ».

3 • Posologie

- Fonction du tableau clinique et du trouble sous-jacent.
- 12 à 15 mL/ kg augmente d'environ 25 % les taux plasmatiques des facteurs de la coagulation.
- Chez les patients atteints de PTT, la totalité du volume plasmatique échangé doit être remplacé.

4 • Voie d'administration

- **OCTAPLAS LG®** doit être administré en perfusion intraveineuse après décongélation ou reconstitution, en utilisant un dispositif de perfusion avec évent muni d'un filtre (perfuseur). Les dispositifs de perfusion destinés aux transfusions de produits sanguins labiles peuvent également être utilisés (transfuseurs).

5 • Conservation et reconstitution

Spécialité	Température de conservation	Péremption	Conservation après décongélation		Conservation après reconstitution	
			Durée	T°C	Durée	T°C
OCTAPLAS LG® solution congelée	< -18°C à l'abri de la lumière	4 ans	5 jours	2 à 8°C		
		8 h	8 h	À température ambiante (20 à 25°C)		
OCTAPLAS LG® poudre et solvant groupe AB	≤ 25°C	2 ans			Immédiate	À température ambiante (20 à 25°C)

Décongélation :

- Les poches congelées sont très fragiles et doivent être manipulées avec précaution (risque de microfissures)
- Décongélation dans un bain-marie ou toute autre méthode approuvée par l'ANSM et validée
  - ➤ Au bain-marie : décongeler dans son emballage pendant au moins 30 minutes entre 30°C minimum et 37°C maximum.
    Si plusieurs poches de plasma sont décongelées en parallèle, la durée de décongélation peut être prolongée sans toutefois excéder 60 minutes.
    Un sachet supplémentaire peut être utilisé pour éviter tout contact de l'eau avec le point d'entrée.
  - ➤ Système de réchauffage à sec : suivre les instructions du fabricant et le RCP d'**OCTAPLAS LG®**.
- Vérifier visuellement la poche et éliminer toute poche présentant une anomalie notamment une fuite, une altération de la couleur (doit être d'aspect légèrement jaune) et une floculation.
- Si la poche est ouverte le produit doit être utilisé immédiatement
- Ne pas recongeler.

Reconstitution :

- **OCTAPLAS LG®** poudre et solvant groupe AB doit être reconstitué à température ambiante.

Albumine humaine et plasma thérapeutique
Plasma thérapeutique

Retirer le capuchon amovible du flacon de poudre de façon à exposer la partie centrale du bouchon en caoutchouc. Désinfecter le bouchon en caoutchouc à l'aide d'un tampon d'alcool et laisser sécher.

- Retirer le dispositif de transfert de son emballage et fermer le clamp de la tubulure.
- Retirer l'emballage extérieur de la poche d'eau pour préparations injectables (ppi), ainsi que le capuchon de protection bleu de l'orifice de sortie de la poche. Ne pas toucher le bouchon en caoutchouc de l'orifice de sortie afin de préserver sa stérilité.
- Connecter le dispositif de transfert au flacon de poudre en enfonçant l'aiguille au centre du bouchon en caoutchouc. Ouvrir l'évent à côté de l'aiguille.
- Fixer le dispositif de transfert à la poche d'eau pour préparations injectables en enfonçant l'aiguille dans la sortie bleue.
- S'assurer que le dispositif de transfert est correctement connecté. Tenir ou suspendre la poche d'eau ppi verticalement au-dessus du flacon de poudre et ouvrir le clamp. Durant le transfert de l'eau pour préparations injectables, commencer à mélanger doucement le flacon de poudre en effectuant des mouvements de rotation.
- Une fois le transfert terminé, retirer l'aiguille du flacon de poudre et éliminer le dispositif de transfert ainsi que la poche d'eau vide pour préparations injectables.
- Continuer à remuer doucement le flacon de poudre jusqu'à ce que la poudre soit totalement dissoute. Ne pas agiter le flacon afin d'éviter la formation de mousse. La dissolution complète de la poudre prend environ 15 minutes.

La solution reconstituée doit être limpide à légèrement opalescente.

La solution reconstituée d'**OCTAPLAS LG®** poudre et solvant groupe AB à partir du lyophilisat ne doit être ni congelée ni conservée au réfrigérateur. Elle doit être utilisée immédiatement après reconstitution (stabilité physicochimique 8 h à température ambiante à 25 °C maximum).

6 • Débit d'administration

Spécialité	Débit maximum
OCTAPLAS LG® solution congelée	1 mL /kg/min
OCTAPLAS LG® poudre et solvant groupe AB	

7 • Précautions d'emploi

- Ne pas utiliser en cas de produit trouble ou présence de dépôts.
- Les patients doivent être maintenus en observation pendant au moins 20 minutes après l'administration. En cas de réaction anaphylactique ou de choc, la perfusion doit être arrêtée immédiatement.
- En raison de la toxicité du citrate, le débit d'**OCTAPLAS LG®** doit être inférieur à 1 mL/kg/min. Il est possible d'administrer du gluconate de

Plasma thérapeutique

calcium en IV dans une autre veine que celle de l'**OCTAPLAS LG®** afin de minimiser la toxicité du citrate.

- Ne pas injecter de médicament contenant du calcium dans la même tubulure intraveineuse d'**OCTAPLAS LG®** car des précipitations peuvent se produire.
- **OCTAPLAS LG®** doit être utilisé avec précaution dans les conditions suivantes :
  - ➤ Déficit en IgA.
  - ➤ Allergie aux protéines plasmatiques.
  - ➤ Antécédents de réactions au plasma frais congelé (PFC) ou à **OCTAPLAS LG®**.
  - ➤ Décompensation cardiaque manifeste ou latente.
  - ➤ Œdème pulmonaire.
- Malgré les mesures de sécurisation prises pour prévenir les infections, le risque de transmission d'agents infectieux ne peut être totalement exclu en raison de l'origine humaine du plasma qui constitue **OCTAPLAS LG®**.
- Toute infection suspectée par un médecin qui a pu être transmise par ce produit doit donner lieu à une déclaration et une information.

Remarques

L'administration d'**OCTAPLAS LG®** doit être basée sur la compatibilité des groupes sanguins ABO.
En cas d'urgence le groupe AB peut être considéré comme universel c'est-à-dire qu'il peut être administré à tous les patients quel que soit leur groupe sanguin.

8 • Contre-indications

- Déficit en IgA avec présence documentée d'anticorps anti-IgA.
- Déficit sévère en protéine S.
- Hypersensibilité à la substance active, à l'un des excipients ou à des résidus du processus de fabrication.

Remarque

Tout effet secondaire observé doit faire l'objet d'une déclaration à la pharmacovigilance et prévenir l'hémovigilant.

Pour plus d'information, consulter :

- *la fiche de bon usage des médicaments de la HAS du 8 décembre 2016 « Quelle place pour la transfusion des plasmas thérapeutiques ? ».*
- *le dossier du CNHIM, « Plasma solvant-détergent : plasmas thérapeutiques, OCTAPLASLG®, utilisation dans les microangiopathies thrombotiques » décembre 2016, XXXVII, 6.*

Immunoglobulines humaines normales

Les immunoglobulines (Ig) ou anticorps participent à la défense immunitaire de l'organisme et ont également une fonction dans la régulation de l'immunité. Leur taux sérique est de 7 à 15 g/L (IgG). Les immunoglobulines humaines normales sont utilisées dans 2 grands types d'indications :

- En traitement substitutif :
dans le cas d'un déficit immunitaire (DI) provoqué par l'absence ou la défaillance d'un des composants du système immunitaire. Ce DI peut être soit :

- *Primaire ou primitif* c'est-à-dire d'origine génétique (agammaglobulinémie liée à l'X ou maladie de Bruton, hypogammaglobulinémie constitutionnelle). Dans ce cas, les Ig constituent le traitement étiologique.
- *Secondaire* c'est-à-dire provoqué par un facteur ou un agent extrinsèque. Dans ce cas, le traitement par Ig doit rester temporaire et réévalué régulièrement au vu des infections et du taux d'IgG sérique.

- En traitement immunomodulateur :
pour le traitement de maladies auto-immunes et/ou inflammatoires, le plus souvent après échec des traitements conventionnels ou à visée d'épargne cortisonique.

L'approvisionnement en Immunoglobulines Humaines Normales (IgHN) est en tension régulière depuis plusieurs années. La rareté de la matière première, le délai de fabrication et une augmentation des consommations accentuée par le contexte de pandémie, en sont à l'origine. Face à ces difficultés, l'ANSM a diffusé une hiérarchisation des indications permettant de prioriser les indications des IgHN (https://ansm.sante.fr/actualites/tensions-dapprovisionnement-en-immunoglobulines-humaines-rappel-de-la-hierarchisation-des-indications).

*En pratique, il est essentiel de travailler **entre professionnels au niveau locorégional** et de renforcer ce **maillage** afin d'optimiser les stocks, leur bonne utilisation et permettre l'accès aux Ig à tous les patients éligibles.*

Immunoglobulines intra-veineuses

- **CLAIRYG®** (LFB BIOMEDICAMENTS)
- **FLEBOGAMMA DIF®** (GRIFOLS)
- **GAMMAGARD®** (TAKEDA)
- **GAMUNEX®** (GRIFOLS)
- **IG VENA®** (CEVIDRA)
- **INTRATECT®** (GRIFOLS)
- **KIOVIG®** (TAKEDA)
- **OCTAGAM®** (OCTAPHARMA)
- **PENTAGLOBIN®** (GRIFOLS)
- **PRIVIGEN®** (CSL BEHRING)
- **TEGELINE®** (LFB BIOMEDICAMENTS)

1 • Présentations

Laboratoire	Spécialité	Quantité/ flacon (g)	Volume (mL)	Concentration mg/mL (%)	Forme	Solvant et nécessaire fourni
LFB BIOMEDICAMENTS	CLAIRYG®	2,5	50	50 (5 %)	Solution	Prêt à l'emploi
		5	100			
		10	200			
		20	400			
		2	20	100 (10 %)		
		5	50			
		10	100			
		20	200			
GRIFOLS	FLEBOGAMMA DIF®	2,5	50	50 (5 %)	Solution	Prêt à l'emploi
		5	100			
		10	200			
		20	400			
		5	50	100 (10 %)		
		10	100			
		20	200			
TAKEDA	GAMMAGARD®	5	100	50 (5 %)	Poudre	EPPI
		10	200			
GRIFOLS	GAMUNEX®	5	50	100 (10 %)	Solution	Prêt à l'emploi
		10	100			
		20	200			
		40	400			
CEVIDRA	IG VENA®	5	100	50 (5 %)	Solution	Prêt à l'emploi
		10	200			

Laboratoire	Spécialité	Quantité/ flacon (g)	Volume (mL)	Concentration mg/mL (%)	Forme	Solvant et nécessaire fourni
GRIFOLS	INTRATECT®	5	100	50 (5 %)	Solution	Prêt à l'emploi
		10	200			
		5	50	100 (10 %)		
		10	100			
		20	200			
TAKEDA	KIOVIG®	2,5	25	100 (10 %)	Solution	Prêt à l'emploi
		5	50			
		10	100			
		20	200			
		30	300			
OCTAPHARMA	OCTAGAM®	1	20	50 (5 %)	Solution	Prêt à l'emploi
		2,5	50			
		5	100			
		10	200			
		25	500			
		2	20	100 (10 %)		
		5	50			
		10	100			
		20	200			
GRIFOLS	PENTAGLOBIN®	2,5	50	50 (5 %)	Solution	Prêt à l'emploi
		5	100			
CSL BEHRING	PRIVIGEN®	2,5	25	100 (10 %)	Solution	Prêt à l'emploi
		5	50			
		10	100			
		20	200			
		40	400			
LFB BIOMEDICAMENTS	TEGELINE®	2,5	50	50 (5 %)	Poudre	EPPI Système de transfert avec un évent muni d'un filtre stérilisant (0,22 µm), perfuseur (filtre 15 µm) ou aiguille filtre
		5	100			
		10	200			

Composition :

Spécialité	Concentration (mg/mL)	Stabilisants	Taux d'IgA (mg/mL)	Teneur en sucre	% IgG / Protéine
CLAIRYG®	50 (5 %)	Glycine / Mannitol / Polysorbate 80	< 0,020	-	> 95 %
	100 (10 %)	Glycine / Polysorbate 80	< 0,028		

Spécialité	Concentration (mg/mL)	Stabilisants	Taux d'IgA (mg/mL)	Teneur en sucre	% IgG / Protéine
FLEBOGAMMA DIF®	50 (5 %) et 100 (10 %)	D-sorbitol	< 0,05 (50) < 0,1 (100)	-	> 97 %
GAMMAGARD®	50 (5 %)	Glucose / Glycine / Albumine	< 0,002	Glucose 0,43 g/g d'Ig	> 90 %
GAMUNEX®	100 (10 %)	Glycine	< 0,084	–	> 98 %
IG VENA®	50 (5 %)	Maltose	< 0,05	Maltose 100 mg/mL	> 95 %
INTRATECT®	50 (5 %) et 100 (10 %)	Glycine	< 0,9	–	> 96 %
KIOVIG®	100 (10 %)	Glycine	< 0,14	–	> 98 %
OCTAGAM®	50 (5 %) et 100 (10 %)	Maltose	< 0,4	Maltose 90 mg/L	> 95 %
PENTAGLOBIN®	50 (5 %)	Glucose	6*	Glucose 25 mg/mL ou 0,5 g/g d'Ig	76 %
PRIVIGEN®	100 (10 %)	L-proline	< 0,025	–	> 98 %
TEGELINE®	50 (5 %)	Saccharose	< 17 mg/g de protéine	Saccharose 2 g/g d'Ig	> 95 %

*Ig enrichie en IgA et IgM

2 • Utilisations thérapeutiques

Elles sont de 2 types (sauf **GAMMAGARD®** et **PENTAGLOBIN®**) :

- Traitement substitutif en cas de déficit immunitaire primitif ou secondaire. Dans le second cas, les patients concernés sont atteints d'infections graves ou récurrentes, en échec d'un traitement antibiotique et ayant, soit un défaut de production d'anticorps spécifiques (*correspondant à l'incapacité à augmenter d'au moins deux fois le titre des anticorps IgG contre les antigènes polysaccharidiques pneumococciques ou les antigènes polypeptidiques contenus dans les vaccins*) avéré, soit un taux sérique en IgG < 4 g/L.
- Traitement immunomodulateur.
- **GAMMAGARD®** : réservé aux patients porteurs d'un déficit en IgA et ayant développé des Ac anti-IgA.
- **PENTAGLOBIN®** : requiert une Autorisation d'Accès Compassionnel auprès de l'ANSM.
  Indiquée dans les cas de DIP responsable d'un défaut de production d'Ac caractérisé par un taux d'IgA et/ou d'IgM sérique < 0,07 g/L et en cas d'infections graves ou récurrentes en échec d'un traitement antibiotique et malgré un traitement substitutif par Ig bien conduit.
- **GAMUNEX®** : poussées de myasthénie aigues sévères

Immunoglobulines
Immunoglobulines humaines normales

IMMUNOGLOBULINES

Cas particulier de la rougeole :

- AMM spécifique de **GAMUNEX®** (0-18 ans) et **FLEBOGAMMA DIF®** (2-18 ans) pour la prophylaxie pré/post-exposition de la rougeole pour les adultes, enfants et adolescents (0-18 ans) à risque chez qui la vaccination est contre-indiquée ou déconseillée.
- La prophylaxie des sujets à risque après exposition à un cas confirmé de rougeole bénéficie d'un avis du HCSP du 16 avril 2012, relatif au délai à respecter entre l'administration d'IG humaines normales en post-exposition de la rougeole et du vaccin trivalent ROR : *Bonnes-pratiques_2018_aide-memoire_vaccination_rougeole.pdf (afpa.org)*

3 • Posologie

- De 0,2 à 0,8 g/kg pour les traitements substitutifs et, de 1 à 2 g/kg pour les indications immunomodulatrices selon les indications. La fréquence d'administration est fonction de l'indication.
- En cas d'obésité (IMC ≥ 30), dans l'idéal, calculer la dose en fonction du poids maigre ; sinon, dans les traitements immunomodulateurs, il est d'usage de réduire la dose de 20 % (OMEDIT IDF Juste Prescription 2019).
- **PENTAGLOBIN®** :
  - ➤ soit 0,15 g d'Ig totales par kg de poids corporel une fois par semaine,
  - ➤ soit 0,25-0,35 g d'Ig totales par kg de poids corporel toutes 2 semaines.

4 • Voie d'administration

- Administration par voie intraveineuse.

5 • Conservation et reconstitution

Spécialité	Température de conservation	Péremption	Stabilité après reconstitution	
			Délai max.	T°C
CLAIRYG® 50 mg/mL	≤ 25°C	2 ans	Prêt à l'emploi	
CLAIRYG® 100 mg/mL		3 ans		
FLEBOGAMMA DIF®	≤ 30°C	2 ans	Prêt à l'emploi	
GAMMAGARD®	≤ 25°C	2 ans	2 h	≤ 25°C (reconstituer avec EPPI)
GAMUNEX®	2 à 8 °C	3 ans	Prêt à l'emploi	
	≤ 25°C	6 mois		

Spécialité	Température de conservation	Péremption	Stabilité après reconstitution	
			Délai max.	T°C
IG VENA®	2 à 8 °C	3 ans	Prêt à l'emploi	
	≤ 25°C	6 mois (sans être remis entre 2 et 8°C)		
INTRATECT®	≤ 25°C	3 ans	Prêt à l'emploi	
KIOVIG®	≤ 25°C	2 ans	Prêt à l'emploi	
OCTAGAM 5 %®	≤ 25°C	2 ans	Prêt à l'emploi	
OCTAGAM 10 %®	2 à 8°C	2 ans	Prêt à l'emploi	
	≤ 25°C (sans être remis entre 2 et 8°C)	9 mois max		
PENTAGLOBIN®	2 à 8°C	2 ans	Prêt à l'emploi	
PRIVIGEN®	≤ 25°C	3 ans	Prêt à l'emploi	
TEGELINE®	≤ 25°C	3 ans	24 h	≤ 25°C (reconstituer avec EPPI)

- A conserver à l'abri de la lumière - Ne pas congeler.
- Administration immédiate après reconstitution, en une seule fois.
- Sans être à nouveau réfrigéré.
- Remarque : commercialisation d'**IG VENA®** en 2024, dans le cadre de son AMM obtenue en janvier 2023, les conditionnements ne présentent pas les 3 étiquettes de traçabilité requises par la réglementation française ; il convient de proposer un moyen d'assurer cette traçabilité.

6 • Administration

- Il est fortement recommandé d'utiliser des pompes à perfusion, éventuellement pré-programmées selon les modèles et recommandations du fabricant.
- Le respect des débits (débit initial bas puis augmentation progressive par paliers de 30 minutes) est un élément essentiel pour améliorer la tolérance de la perfusion et diminuer les effets indésirables.
- **PENTAGLOBIN®** est administré par voie intraveineuse. Il est conseillé de commencer l'administration de **PENTAGLOBIN®** à des vitesses faibles :
  - ➤ Enfants et adultes : 0,4 mL par kg de poids corporel par heure par pompe à perfusion.
  - ➤ Nouveau-nés et nourrissons : 1,7 mL par kg de poids corporel par heure par pompe à perfusion.
- **Pour plus d'information sur les autres immunoglobulines se reporter au tableau ci-contre.**

Immunoglobulines
Immunoglobulines humaines normales

IMMUNOGLOBULINES

1 palier = 30 min	CLAIRYG® 50 mg/mL	CLAIRYG® 100 mg/mL	FLEBOGAMMA DIF® 50 mg/mL	FLEBOGAMMA DIF® 100 mg/mL	GAMMAGARD®	GAMUNEX®	IG VENA® 50 mg/mL	INTRATECT® 100 mg/mL	KIOVIG® 50 mg/mL	OCTAGAM® 100 mg/mL	PRIVIGEN®	TEGELINE®
Débit initial mL/kg/h	1	0,5	0,6	0,6	0,5	0,6	0,46	0,3	0,5	0,6	0,3	1
Palier 2	2	1	1,2	1,2	1	1,2	0,70	1,4	1	1,2	0,6	2
Palier 3	3	2	2,4	2,4	1,5	2,4	0,92 (2)	1,9	1,5	2,4	1,2	3
Palier 4	4	4	4,8	3,6	2	3,6	-	4 (3)	2	4,8	2,4	4
Palier 5	-	6	6	4,8	3	4,8 (1)	-	6 (3)	2,5	7,2	4,8 (2)	-
Palier 6	-	8 (4)	-	-	4	6	-	8 (3)	3	-	-	-
Palier 7	-		-	-	8	7,2	-	-	3,5	-	-	-
Palier 8	-		-	-	-	8,4	-	-	4	-	-	-
Palier 9									4,5			
Palier 10									5			
Palier 11									5,5			
Palier 12									6 (2)			

(1) Débit max. pour les enfants et patients à risque d'insuffisante rénale.
(2) Débit max. si DIP : **PRIVIGEN®** = 7,2 - **IG VENA®** = 6 - **KIOVIG®** = 8
(3) Débit uniquement pour les indications DIP et DIS
(4) Débit uniquement pour les indications DIP et PTI

7 • Précautions d'emploi

Afin de détecter d'éventuels signes d'intolérance lors de l'injection d'Ig humaines normales IV, le patient sera sous surveillance pendant toute la durée de la perfusion et au moins 20 minutes après la fin (une heure en cas de 1ère perfusion d'IgIV, de changement de produit ou si la dernière perfusion remonte à une longue période).

1/ Amener les flacons à température ambiante pour les spécialités conservées au réfrigérateur (sortir du réfrigérateur poudre et solvant si possible 2 h avant l'injection, au minimum 30 minutes avant).

2/ Prémédication (au cas par cas)
- Antihistaminiques.
- Corticoïdes.

3/ Hydratation préalable
Une hydratation sous forme d'apport de 500 à 1 000 mL de G5 % ou NaCl 0,9 % est essentielle pour diminuer le risque d'insuffisance rénale et de méningite aseptique.
Une hydratation orale est également possible.

4/ Surveiller attentivement le débit de perfusion
Voir débit d'administration.

5/ Précautions particulières
- Patient ayant un déficit en IgA et des anticorps anti-IgA :
  - ➤ utiliser une immunoglobuline dépourvue d'IgA (**GAMMAGARD®**)
- Patient ayant une insuffisance rénale préexistante, un diabète, âgé de plus de 65 ans, prenant concomitamment des médicaments néphrotoxiques, étant obèse ou en hypovolémie, l'administration d'Ig IV impose :
  - ➤ une hydratation correcte
  - ➤ une surveillance de la diurèse
  - ➤ la surveillance de la créatinémie
  - ➤ d'éviter si possible l'association à des médicaments néphrotoxiques (diurétiques de l'anse, AINS, antibiotiques néphrotoxiques…) afin de diminuer le risque de survenue d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'accident thrombo-embolique et de déterminer la meilleure posologie
  - ➤ de ne pas utiliser si possible d'Ig IV contenant du saccharose.
- En cas de diabète ou de régime hypoglucidique : tenir compte du taux de sucre (glucose, maltose, saccharose et mannitol, cf tableau composition p. 37).

Immunoglobulines
Immunoglobulines humaines normales

IMMUNOGLOBULINES

- En cas de régime hyposodé strict, tenir compte du taux de sodium.

Spécialité	Taux de sodium/100 mL
CLAIRYG®	-
FLEBOGAMMA DIF®	7,35 mg
GAMMAGARD®	7,82 mg
GAMUNEX®	< 23 mg
IG VENA®	6,9 mg
INTRATECT®	-
KIOVIG®	-
OCTAGAM®	69 mg par dose
PENTAGLOBIN®	6,9 mg
PRIVIGEN®	< 1,3 mg
TEGELINE®	80 mg

- En cas de traitement diurétique et chez les patients en état de déshydratation ; **CLAIRYG® 50 mg/mL** doit être utilisé avec précaution en raison du taux du mannitol (32 mg/mL).

6/ Conduite à tenir en cas d'effets indésirables :
Ils doivent faire l'objet d'une déclaration dans les 24 heures au CRPV quelle que soit leur nature.
- **Si apparition de réactions de type allergique, cutanée, frissons, hyperthermie, céphalées, nausées, myalgies, douleurs lombaires :**
  - ➤ prévenir le médecin
  - ➤ ralentir la vitesse de perfusion ou arrêter le traitement
- **Si persistance de ces signes malgré la diminution de la vitesse de perfusion :**
  - ➤ Arrêt de la perfusion,
  - ➤ Traitement symptomatique : antalgiques, antipyrétiques, AINS, corticoïdes,
  - ➤ Si résolution, reprendre lentement la perfusion.
- **Si apparition de réactions plus graves (rares) entraînant une chute de la pression artérielle, une dyspnée ou un état de choc :**
  - ➤ prévenir le médecin,
  - ➤ arrêt immédiat de la perfusion,
  - ➤ mise en route d'un traitement adapté (adrénaline, oxygène, corticoïdes IV à hautes doses, remplissage veineux) après avis médical.

Note : la glycosurie transitoire observée après administration d'**OCTAGAM®** est sans influence sur la glycémie.

7/ Interaction avec les vaccins à virus vivant attenué :
- L'administration d'immunoglobulines peut diminuer, pour une période comprise entre 6 semaines et 3 mois, l'efficacité des vaccins à virus vivant

atténué, comme les vaccins contre la rougeole, la rubéole, les oreillons et la varicelle. Après administration de ce médicament, une période de 3 mois doit s'écouler avant d'administrer ce type de vaccins. Dans le cas de la rougeole, cette altération peut persister pendant 1 an. Par conséquent, pour les patients vaccinés contre la rougeole, un contrôle des anticorps protecteurs post-vaccinaux doit être effectué.

8 • Contre-indications

- Toutes les spécialités sont contre-indiquées chez les patients atteints de déficits en IgA ayant développé des anticorps anti-IgA sauf le **GAMMAGARD®** dont c'est l'indication.
- Toutes les spécialités sont contre-indiquées en cas d'hypersensibilité à l'un de ses constituants.
- **FLEBOGAMMA DIF®** est contre-indiqué en cas d'intolérance au fructose. Il l'est également chez les bébés et les jeunes enfants (âgés de 0 à 2 ans). L'intolérance au fructose héréditaire (IFH) peut ne pas encore avoir été diagnostiquée et peut être fatale. Par conséquent, ils ne doivent pas recevoir ce médicament.
- **PRIVIGEN®** est contre-indiqué an cas d'hyperprolinémie.

Passage IV en SC :
- à instaurer 1 semaine après la dernière cure.
- Recommencer l'administration au débit initial recommandé.

Immunoglobulines
Immunoglobulines humaines normales

IMMUNOGLOBULINES

Immunoglobulines sous cutanées

- **CUTAQUIG®** (OCTAPHARMA)
- **CUVITRU®** (TAKEDA)
- **HIZENTRA®** (CSL BEHRING)
- **XEMBIFY®** (GRIFOLS)

1 • Présentations

Labo-ratoire	Spécialité	Quantité/ flacon (g)	Volume (mL)	Concen-tration mg/mL (%)	Forme	Solvant et nécessaire fourni
OCTAPHARMA	**CUTAQUIG®**	1	6	165 (16,5 %)	Solution	Prêt à l'emploi
		2	12			
		4	24			
		8	48			
TAKEDA	**CUVITRU®**	1	5	200 (20 %)	Solution	Prêt à l'emploi
		2	10			
		4	20			
		8	40			
		10	50			
CSL BEHRING	**HIZENTRA®**	1	5	200 (20 %)	Solution	Prêt à l'emploi
		2	10			
		4	20			
		10	50			
GRIFOLS	**XEMBIFY®**	1	5	200 (20 %)	Solution	Prêt à l'emploi
		2	10			
		4	20			
		10	50			

2 • Utilisations thérapeutiques

- Traitement substitutif chez l'adulte et l'enfant dans certains déficits immunitaires primitifs ou secondaires.
- Traitement immunomodulateur dans la Polyradiculonévrite Inflammatoire Démyélinisante Chronique (PIDC) pour **HIZENTRA®**, en traitement d'entretien après stabilisation par des Ig IV.

3 • Posologie

- Dose de charge d'au moins 0,2 à 0,5 g/kg par semaine (fractionnée en plusieurs doses journalières de 0,1 à 0,15 g/kg de poids corporel et répartie sur plusieurs jours de la semaine).
- Dose d'entretien administrée à intervalles réguliers de façon à atteindre une dose cumulative mensuelle de l'ordre de 0,4 à 0,8 g/kg.
- Traitement immunomodulateur dans la PIDC : instauré 1 semaine après la dernière perfusion d'IgIV, la dose sous-cutanée recommandée est de 0,2 à 0,4 g/kg par semaine, administrée en 1 ou 2 cures sur 1 ou 2 jours consécutifs. La dose hebdomadaire peut être divisée en doses plus faibles et administrée selon le nombre de fois souhaité par semaine. Pour une perfusion toutes les deux semaines, doubler la dose hebdomadaire d'**HIZENTRA®**. La dose doit être adaptée pour obtenir la réponse clinique désirée. La réponse clinique individuelle du patient devra être la principale considération dans l'ajustement de la dose. En cas de détérioration clinique, la dose peut être augmentée jusqu'à la dose maximale recommandée de 0,4 g/kg par semaine. Il n'existe pas d'étude à ce jour pour une période de plus de 18 mois.

4 • Voie d'administration

- Par voie sous-cutanée, à l'aide d'une pompe, sur plusieurs sites si nécessaire. Il est important d'identifier le matériel nécessaire (soit pour le fournir lors de l'hospitalisation soit pour le faire prescrire lors d'administration à domicile).

5 • Conservation et reconstitution

Spécialité	Température de conservation	Péremption	Stabilité après reconstitution
CUTAQUIG®	2°C à 8°C	3 ans	Prêt à l'emploi
	< 25°C	9 mois (sans être remis entre 2 et 8 °C)	
CUVITRU®	< 25°C	2 ans	Prêt à l'emploi
HIZENTRA®	≤ 25°C	30 mois	Prêt à l'emploi
XEMBIFY®	2°C à 8°C	3 ans	Prêt à l'emploi
	< 25°C	6 mois	

- Conserver le médicament dans l'emballage extérieur.
- Ne pas congeler.

Immunoglobulines
Immunoglobulines humaines normales

IMMUNOGLOBULINES

6 • Débit d'administration

Spécialité	Débit initial	Augmentation du débit	Débit max.
CUTAQUIG®	15 mL/h/site	à partir de la 7ème perfusion : 25 mL/h/site	40 mL/h/site
CUVITRU®	10 mL/h/pompe	à minima toutes les 10 min jusqu'à 20 mL/h	20 mL/h/site
HIZENTRA®	20 mL/h/site	progressive jusqu'à 35 mL/heure/site pendant les 2 injections suivante	35 mL/h/site
XEMBIFY®	10 mL/h/site	progressive toutes les 10 min, jusqu'à 20 ml/h/site chez les patients pédiatriques et 25 ml/h/site chez les patients adultes pour les 2 premières injections	augmentation du débit en fonction de la tolérance du patient jusqu'à un maximum de 35 mL/h/site

7 • Précautions d'emploi

- Le traitement doit être initié par un médecin expérimenté.
- Le produit est réchauffé à température ambiante ou corporelle avant utilisation.
- Le débit recommandé doit être scrupuleusement observé. Les patients doivent rester sous surveillance pendant toute la durée de la perfusion afin de détecter d'éventuels effets indésirables.
- Certains effets indésirables peuvent apparaître plus fréquemment chez les patients recevant des immunoglobulines humaines normales pour la première fois ou, dans de rares cas, lors d'un changement d'immunoglobuline normale humaine ou lorsque le dernier traitement remonte à plus de huit semaines.
- Les vraies réactions allergiques sont rares. Elles peuvent notamment apparaître dans les très rares cas de déficit en IgA avec anticorps anti-IgA. Les patients possédant des anticorps anti-IgA, pour lesquels l'administration par voie sous-cutanée d'un traitement par IgG demeure la seule option, doivent être traités par une des 3 Ig SC uniquement sous étroite surveillance médicale.
- Très rarement, les immunoglobulines humaines normales peuvent entraîner une chute de la pression artérielle associée à une réaction anaphylactique même chez des patients qui ont présenté une bonne tolérance à une administration précédente d'immunoglobuline humaine normale.

- Les complications potentielles peuvent souvent être évitées. Il est souhaitable :
  - ➤ de s'assurer initialement de la tolérance aux immunoglobulines humaines normales par une administration lente,
  - ➤ de garder les patients sous surveillance pendant toute la durée de l'injection afin de détecter tout effet(s) indésirable(s) potentiel(s). En particulier, lors de la première administration d'une immunoglobuline humaine normale, en cas de changement de produit ou si le dernier traitement remonte à une longue période, le patient doit être maintenu sous surveillance pendant toute la durée de la première administration et pendant l'heure qui suit la fin de l'injection.
- Tous les autres patients devront être maintenus en observation pendant au moins 20 minutes après la fin de l'injection.
- En cas de suspicion de réaction de type allergique ou anaphylactique, il convient d'interrompre immédiatement l'administration. En cas d'état de choc, le traitement symptomatique de l'état de choc devra être instauré.

8 • Contre-indications

- **Ne doivent pas être administrées par voie intravasculaire** car l'injection accidentelle dans un vaisseau sanguin peut provoquer un état de choc.
- Hypersensibilité connue à l'un des constituants.
- Patients atteints d'hyperprolinémie pour **HIZENTRA®**.
- Ne doivent pas être administrées par voie intramusculaire en cas de thrombocytopénie sévère ou d'autres désordres de l'hémostase.
- Patient avec déficit en IgA et Ac anti-Ig A et antécédent d'hypersensibilité à un traitement par Ig humaines pour **XEMBIFY®**.

Immunoglobulines
Immunoglobulines humaines normales

IMMUNOGLOBULINES

Immunoglobulines sous cutanées avec hyaluronidase humaine recombinante

- **HYQVIA®** (TAKEDA)

1 • Présentations

Laboratoire	Spécialité	Quantité / flacon (g)	Volume (mL)	Concentration en IG mg/mL (%)	Forme	Hyaluronidase hum. recombinante (mL)	Forme hyaluronidase recombinante
TAKEDA	**HYQVIA®**	2,5	25	100 (10 %)	Solution prête à l'emploi	1,25	Solution prête à l'emploi
		5	50			2,5	
		10	100			5	
		20	200			10	
		30	300			15	

2 • Utilisations thérapeutiques

- Traitement substitutif chez l'adulte et l'enfant dans certains déficits immunitaires primitifs ou secondaires.

3 • Posologie

- Patient naïf : 0,4 à 0,8 g/kg/mois.
  L'intervalle entre deux administrations varie entre 2 et 4 semaines.
- Patient précédemment traité par IgIV : le médicament est administré à la même dose et la même fréquence que l'IgIV avec possibilité, pour un schéma posologique à 3 semaines, de porter l'intervalle à 4 semaines.
- Patient précédemment traité par IgSC : la dose initiale est identique à celle du traitement sous cutané mais peut être ajustée pour un intervalle de 3 à 4 semaines.
- Période d'adaptation pour l'initiation du traitement :
  Semaine 1 : administration de 25 % de la dose
  Semaine 2 : administration de 50 % de la dose
  Semaine 4 : administration de 75 % de la dose
  Semaine 7 : administration de 100 % de la dose.
- Si arrêt de plus de 8 semaines : possibilité de reprise à 50 % dès la première semaine puis 100 % à la semaine 3.

4 • Voie d'administration

- Uniquement par voie sous cutanée
- Ne pas mélanger les deux flacons : injection en premier du flacon de hyaluronidase (en totalité même si le flacon d'Ig n'est pas utilisé en intégralité), puis administrer en suivant le flacon d'Ig.
- Sites d'administration : partie supérieure et moyenne de l'abdomen, cuisse.
- Le matériel nécessaire à l'administration d'**HYQVIA®** est spécifique et doit être identifié et mis à disposition avant le démarrage d'une cure (hospitalisation ou à domicile).

5 • Conservation et reconstitution

Spécialité	Température de conservation	Péremption	Stabilité après reconstitution
HYQVIA®	2°C à 8°C	3 ans	Prêt à l'emploi

- Ne pas congeler.

6 • Débit d'administration

- Le flacon de hyaluronidase s'administre à un débit de 1 à 2 mL/minute.
- Le flacon d'Ig s'administre à un débit selon le tableau suivant :

Intervalles/min	patients < 40 kg		patients ≥ 40 kg	
	2 premières perfusions (mL/h/site)	2-3 perfusions suivantes (mL/h/site)	2 premières perfusions (mL/h/site)	2-3 perfusions suivantes (mL/h/site)
De 0 à 10 min	5	10	10	10
De 10 à 20 min	10	20	30	30
De 20 à 30 min	20	40	60	120
De 30 à 40 min	40	80	120	240
Après 40 min	80	160	240	300

7 • Précautions d'emploi

- Le traitement doit être initié par un médecin expérimenté dans le traitement des déficits immunitaires.
- Le produit est réchauffé à température ambiante ou corporelle avant utilisation.
- Le débit recommandé doit être scrupuleusement observé. Les patients doivent rester sous surveillance pendant toute la durée de la perfusion afin de détecter d'éventuels effets indésirables.

Immunoglobulines
Immunoglobulines humaines normales

IMMUNOGLOBULINES

Certains effets indésirables peuvent apparaître plus fréquemment chez les patients recevant des immunoglobulines humaines normales pour la première fois ou, dans de rares cas, lors d'un changement d'immunoglobuline normale humaine ou lorsque le dernier traitement remonte à plus de huit semaines.

- Les vraies réponses allergiques sont rares. Elles peuvent notamment apparaître dans les très rares cas de déficit en IgA avec anticorps anti-IgA. Les patients possédant des anticorps anti-IgA, pour lesquels l'administration par voie sous-cutanée d'un traitement par IgG demeure la seule option, doivent être traités par IgSC uniquement sous étroite surveillance médicale.
- Très rarement, les immunoglobulines humaines normales peuvent entraîner une chute de la pression artérielle associée à une réaction anaphylactique même chez des patients qui ont présenté une bonne tolérance à une administration précédente d'immunoglobuline humaine normale.
- Les complications potentielles peuvent souvent être évitées. Il est souhaitable :
  - ➤ de s'assurer initialement de la tolérance aux immunoglobulines humaines normales par une administration lente,
  - ➤ de garder les patients sous surveillance pendant toute la durée de l'injection afin de détecter tout effet(s) indésirable(s) potentiel(s). En particulier, lors de la première administration d'une immunoglobuline humaine normale, en cas de changement de produit ou si le dernier traitement remonte à une longue période, le patient doit être maintenu sous surveillance pendant toute la durée de la première administration et pendant l'heure qui suit la fin de l'injection. En cas d'état de choc, le traitement symptomatique de l'état de choc devra être instauré.

8 • Contre-indications

- **Ne doivent pas être administrées par voie intravasculaire** car l'injection accidentelle dans un vaisseau sanguin peut provoquer un état de choc.
- Hypersensibilité connue à l'un des constituants.

Immunoglobulines anti-D IV

L'allo-immunisation anti-RH1 (D) peut survenir principalement lors de deux situations.
***L'allo-immunisation fœto-maternelle anti-D** est due, chez la femme D négatif, à la synthèse d'anticorps IgG anti-D en réponse au passage transplacentaire d'hématies fœtales D positives dans la circulation maternelle. Elle se déclenche le plus souvent à l'occasion d'un accouchement ou d'une interruption de grossesse (spontanée ou volontaire). Elle peut aussi se produire pendant la grossesse, de manière apparemment spontanée, ou favorisée par une intervention obstétricale (cerclage, prélèvement de liquide amniotique) ou un traumatisme abdominal. Chez la femme enceinte immunisée, les anticorps maternels traversant le placenta vers la circulation fœtale sont responsables d'anémies hémolytiques fœtales et néonatales sévères ainsi que d'ictères néonataux graves.*
*L'allo-immunisation anti-D peut également se produire lors de **transfusion de produits sanguins labiles** (PSL) contenant des globules rouges D positif à des receveurs D négatif. Ces PSL peuvent être des concentrés de globules rouges ou des concentrés plaquettaires contenant des globules rouges résiduels.*
*L'allo-immunisation anti-D peut être prévenue par une **immunoprophylaxie anti-D** c'est-à-dire une injection d'une solution d'Ig G anti-D passifs qui se lient aux cellules D positives présentes dans la circulation permettant de les neutraliser avant que les réactions immunitaires ne débutent.*
L'utilisation du génotypage fœtal sur sang maternel chez les femmes D négatif dont le conjoint est D positif permet d'éviter l'immunoprophylaxie anti-D.
Concernant les transfusions incompatibles vis-à-vis de l'antigène D, la prophylaxie est rarement indiquée.

Immunoglobulines
Immunoglobulines humaines spécifiques

IMMUNOGLOBULINES

• **RHOPHYLAC®** (CSL BEHRING)

1 • Présentations

Laboratoire	Spécialité	Quantité/seringue (µg)	Volume (mL)	Concentration (µg/mL)	Forme	Solvant et nécessaire fourni
CSL BEHRING	**RHOPHYLAC®**	200 (1 000 UI)	2	100	Solution	Prêt à l'emploi Seringue pré-remplie
		300 (1 500 UI)	2	150		

2 • Utilisations thérapeutiques

• Prévention de l'allo-immunisation fœtomaternelle Rh(D) chez les femmes Rh(D) négatif
Prophylaxie *antepartum*
➤ Prophylaxie *antepartum* planifiée
➤ Prophylaxie *antepartum* suite à des complications de la grossesse incluant : avortement/risque d'avortement, grossesse extra-utérine ou môle hydatiforme, mort fœtale intra-utérine, hémorragie transplacentaire secondaire à une hémorragie *antepartum*, amniocentèse, biopsie chorionique ou manœuvres obstétricales, telles que version par manœuvre externe, interventions invasives, cordocentèse, traumatisme abdominal brusque ou intervention thérapeutique fœtale.
Prophylaxie *postpartum*
➤ Accouchement d'un bébé Rh(D) positif (D, D^{faible}, $D^{partiel}$).
Une grossesse incompatible Rh(D) est présumée si le fœtus/bébé est Rh(D) positif ou Rh(D) inconnu ou si le père est Rh(D) positif ou Rh(D) inconnu.
Se reporter au document « Prévention de l'allo-immunisation Rhésus D chez les patientes de groupe Rhésus D négatif » du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français, mis à jour en décembre 2017.
Si la femme est RhD négatif et le conjoint de groupe RhD positif ou inconnu, un génotypage RhD fœtal sur sang maternel est réalisé à partir de 11 SA.
Si le fœtus a un génotype RhD positif, une administration de **RHOPHYLAC®** devra être réalisée par une prophylaxie ciblée en cas d'évènement à risque et systématique à 28 SA et dans les 72 heures après l'accouchement avec une dose d'immunoglobuline anti-D adaptée au Kleihauer.
• Traitement des adultes, enfants Rh(D) négatif après transfusions incompatibles de sang Rh(D) positif ou d'autres produits contenant des globules rouges, par exemple des concentrés plaquettaires.
Chez un receveur Rh D négatif de sexe féminin avec avenir obstétrical, et sans immunosuppression profonde, lorsque la transfusion de plaquettes Rh D positif est inévitable, la prévention de l'immunisation anti-D par

injection dans les 72 heures d'au moins 100 µg d'immunoglobulines anti-D doit être effectuée (en pratique on utilise une dose de **RHOPHYLAC®** 200 µg) (référence HAS ANSM octobre 2015).
Une dose d'Ig anti-D peut protéger le receveur pour au moins 10 concentrés de plaquettes d'aphérèse. Au-delà de 3 semaines, une recherche d'anti-D résiduel permet de savoir s'il existe encore une protection.

3 • Posologie

- Allo-immunisation fœto-maternelle :
  - ➤ Prophylaxie *antepartum* planifiée : à 28-30 semaines de grossesse, dose unique de 300 µg administrée par voie IV ou IM.
  - ➤ Prophylaxie *antepartum* suite à des complications de la grossesse : dès que possible dans les 72 heures, dose unique de 300 µg administrée par voie IV ou IM.
    Si nécessaire la dose peut être répétée à des intervalles de 6-12 semaines tout au long de la grossesse.
  - ➤ Prophylaxie *postpartum* : 200 µg si injection par voie IV ou 200 µg à 300 µg si injection par voie IM, le plus tôt possible (avant 72 h). A renouveler en cas d'hémorragie fœto-maternelle importante contrôlée par le test de Kleihauer, doses complémentaires à raison de 20 µg/100 UI par mL d'hématies fœtales.
- Prévention de l'allo-immunisation après transfusion incompatible :
  Données RCP : 20 µg/2 mL de sang Rh(D)-positif transfusés ou par mL de concentré érythrocytaire par voie IV. En cas d'injection IM, si les doses sont importantes, les administrer sur plusieurs jours.
  Dose maximale de 3 000 µg suffisante dans le cas d'importantes transfusions incompatibles, indépendamment du fait que le volume de transfusion soit > 300 mL de sang Rh(D)-positif.
  L'utilisation de **RHOPHYLAC®** est à discuter avec un spécialiste de la transfusion sanguine en fonction du rapport bénéfice/risque.

4 • Voie d'administration

- Voie IV ou IM sauf en cas de troubles hémorragiques contre-indiquant la voie IM.

5 • Conservation et reconstitution

Spécialité	Température de conservation	Péremption	Stabilité après reconstitution
RHOPHYLAC®	2°C à 8°C à l'abri de la lumière	3 ans	Prêt à l'emploi

- Ne pas congeler.

Immunoglobulines
Immunoglobulines humaines spécifiques

IMMUNOGLOBULINES

6 • Débit d'administration

- Injection lente.
- Pour une dose importante (> 2 mL pour les enfants ou > 5 mL pour les adultes) à administrer en IM, fractionner les doses et administrer en différents sites.
- Patients en surpoids (IMC ≥ 30), l'administration IV est recommandée.

7 • Précautions d'emploi

- Amener le produit à température ambiante ou corporelle avant utilisation.
- Patient sous surveillance 20 min au moins après administration.
- Concentration en IgA à la limite inférieure de la détection de 5 µg/mL, mais peut contenir des traces d'IgA.
- En cas de régime hyposodé, tenir compte du taux de sodium : max 11,5 mg (0,5 mmol) par seringue.

8 • Contre-indications

- Hypersensibilité à l'un des composants.
- Voie IM contre-indiquée en cas de thrombocytopénie sévère ou d'autres troubles de l'hémostase.

Immunoglobulines anti-tétanique IM

• **GAMMATÉTANOS®** (LFB BIOMEDICAMENTS)

1 • Présentation

Laboratoire	Spécialité	Quantité/seringue (UI)	Volume (mL)	Concentration (UI/mL)	Forme	Solvant et nécessaire fourni
LFB BIOMEDICAMENTS	**GAMMATÉTANOS®**	250	2	125	Solution	Prêt à l'emploi Seringue pré-remplie

2 • Utilisations thérapeutiques

- Prophylaxie du tétanos.
- Traitement du tétanos déclaré.

3 • Posologie

- **Traitement du tétanos déclaré :** 3 000 à 6 000 UI.
- **Prophylaxie du tétanos** en cas de plaie souillée et vaccination incomplète, trop ancienne ou inconnue (adultes, enfants, nouveau-nés, prématurés) : 250 UI ou 500 UI si plaie infectée ou blessure datant de plus de 24 h ou adulte de plus de 80 kg. Associer la vaccination contenant la valence tétanique.

Les recommandations de prise en charge des plaies en fonction du type de blessures ont été actualisées en 2016 selon l'avis du HCSP du 19 février 2016.

Type de blessure	Vaccinations selon le calendrier vaccinal en vigueur	
	À jour*	Non à jour
Mineure, propre	Pas d'injection. Préciser la date du prochain rappel.	Administration immédiate d'une dose de vaccin contenant la valence tétanique. Proposer si nécessaire un programme de mise à jour et préciser la date du prochain rappel.
Majeure** ou susceptible d'avoir été contaminée par des germes d'origine tellurique	Pas d'injection. Préciser la date du prochain rappel.	Dans un bras, immunoglobuline anti-tétanique humaine 250 UI. Dans l'autre bras, administration d'une dose de vaccin contenant la valence tétanique. Proposer si nécessaire un programme de mise à jour et préciser la date du prochain rappel.

** Personnes âgées de moins de 65 ans ayant reçu une dose de vaccin contenant une valence tétanique depuis moins de vingt ans. Personnes âgées de 65 ans et plus ayant reçu une dose de vaccin contenant une valence tétanique depuis moins de dix ans.*

*** Plaie majeure : plaie étendue, pénétrante, avec corps étranger ou traitée tardivement.*

Immunoglobulines
Immunoglobulines humaines spécifiques

IMMUNOGLOBULINES

4 • Voie d'administration

- Voie intramusculaire.

5 • Conservation et reconstitution

Spécialité	Température de conservation	Péremption	Stabilité après reconstitution
GAMMATÉTANOS®	2°C à 8°C à l'abri de la lumière	2 ans	Prêt à l'emploi

- Ne pas congeler.

6 • Débit d'administration

- Injection lente.
- Après injection, masser légèrement le point d'injection.
- **Si contre-indication de la voie IM** (trouble de la coagulation)
  ➤ voie SC avec compression manuelle au point d'injection.
- Si dose > à 4 mL, administration fractionnée en plusieurs points.

7 • Précautions d'emploi

- Ne pas injecter par voie IV ni par voie intrarachidienne.
- Après introduction de l'aiguille et avant injection, s'assurer que la pointe de l'aiguille n'est pas dans un vaisseau sanguin en aspirant légèrement.

8 • Contre-indications

- Compte tenu de la gravité du tétanos, il n'y a pas de contre-indications absolues à la vaccination anti-tétanique à condition de ne pas effectuer les 2 injections au même site.

Immunoglobulines anti-HBs IV

• **IVheBex®** (LFB BIOMEDICAMENTS)

1 • Présentation

Laboratoire	Spécialité	Quantité/flacon (UI)	Volume (mL)	Concentration (UI/mL)	Forme	Solvant et nécessaire fourni
LFB BIOMEDICAMENTS	**IVheBex®**	5 000	100	50	Solution	EPPI Système de transfert avec un event muni d'un filtre stérilisant (0,22 µm), perfuseur (filtre 15 µm)

2 • Utilisations thérapeutiques

• Prévention de la récidive de l'hépatite B après transplantation hépatique chez les patients porteurs de l'Ag HBs.

3 • Posologie

• 10 000 UI le jour de l'intervention en péri-opératoire puis 10 000 UI tous les jours pendant les 7 jours suivant la transplantation puis 10 000 UI autant que nécessaire, afin d'assurer un taux sérique d'Ac Anti-HBs de 100 à 150 UI/L chez les patients négatifs à la recherche d'ADN du VHB et de 500 UI/L chez les patients positifs. Chez l'enfant, ajuster la dose à la surface corporelle (10 000 UI/1,73 m^2).
• Associer à la vaccination.

4 • Voie d'administration

• Voie intraveineuse stricte.

5 • Conservation et reconstitution

Spécialité	Température de conservation	Péremption	Stabilité après reconstitution	
			Durée max.	T°C
IVheBex®	2°C à 8°C à l'abri de la lumière	3 ans	24 h	≤ 25°C

• Ne pas congeler.

Immunoglobulines
Immunoglobulines humaines spécifiques

IMMUNOGLOBULINES

6 • Débit d'administration

• Pendant la 1ère demi-heure : 1 mL/kg/h.
• Augmenter progressivement le débit
➤ ne pas dépasser 4 mL/kg/h.

7 • Précautions d'emploi

• Diabète latent : une glycosurie passagère peut survenir.
• En cas de diabète ou de régime hypoglucidique : tenir compte de la teneur en sucre (Saccharose : 27,5 mg/mL et Glucose : 7,5 mg/mL).
• Patient sous surveillance au moins 20 min après la fin de la perfusion.

Remarques

• La solution reconstituée présente une opalescence plus ou moins prononcée.
• Ne pas utiliser une solution trouble ou contenant un dépôt.

8 • Contre-indications

• Sujet présentant un déficit en IgA et des Ac circulants anti-IgA.
• Hypersensibilité à l'un des composants de la préparation : trace de pepsine d'origine porcine.

Immunoglobulines anti-HBs IM

• **IMMUNOGLOBULINE HEPATITE B IM-LFB®** (LFB BIOMEDICAMENTS)

1 • Présentations

Laboratoire	Spécialité	Quantité/seringue (UI)	Volume (mL)	Concentration (UI/mL)	Forme	Solvant et nécessaire fourni
LFB BIOMEDICAMENTS	**IMMUNOGLOBULINE HEPATITE B IM-LFB®**	100	1	100	Solution	Prêt à l'emploi Seringue pré-remplie
		500	5			

2 • Utilisations thérapeutiques

• Prévention et immunoprophylaxie de l'hépatite B.

3 • Posologie

• Prévention de l'hépatite B chez le nouveau-né de mère porteuse du virus de l'hépatite B : 30-100 UI/kg, dès la naissance et à renouveler jusqu'à protection active par les anticorps.
• Immunoprophylaxie de l'hépatite B chez les hémodialysés : 8-12 UI/kg avec un maximum de 500 UI.
• Prévention de l'hépatite B en cas de contamination accidentelle chez un sujet non immunisé : minimum 500 UI dès que possible après l'exposition et de préférence dans les 24-72 h. Il est fortement conseillé d'associer une vaccination contre le virus de l'hépatite B.

4 • Voie d'administration

• Voie intramusculaire stricte.

5 • Conservation et reconstitution

Spécialité	Température de conservation	Péremption	Stabilité après reconstitution
IMMUNOGLOBULINE HEPATITE B IM-LFB®	2°C à 8°C à l'abri de la lumière	3 ans	Prêt à l'emploi

• Ne pas congeler.

Immunoglobulines
Immunoglobulines humaines spécifiques

IMMUNOGLOBULINES

6 • Débit d'administration

• Lorsque de grands volumes sont nécessaires (> 2 mL chez les enfants ou > 5 mL chez les adultes), il est recommandé de fractionner la dose et de l'administrer en plusieurs sites.

7 • Précautions d'emploi

• Ne pas injecter par voie intraveineuse (risque de choc) ni par voie intrarachidienne.
• Après introduction de l'aiguille et avant injection, s'assurer que la pointe de l'aiguille n'est pas dans un vaisseau sanguin en aspirant légèrement.
• Si contre-indication à la voie IM, il est recommandé d'utiliser la forme IV, **IVheBex®** à 5 000 UI/100 mL.

8 • Contre-indications

• Sujet présentant un déficit en IgA et des Ac circulants anti-IgA.

Immunoglobulines anti-HBs SC

• **ZUTECTRA®** (GRIFOLS)

1 • Présentation

Labo-ratoire	Spécialité	Quantité/ seringue (UI)	Volume (mL)	Concen-tration (UI/mL)	Forme	Solvant et nécessaire fourni
GRIFOLS	**ZUTECTRA®**	500	1	500	Solution injectable	Prêt à l'emploi Seringue pré-remplie

2 • Utilisations thérapeutiques

• Prévention de la réinfection par le virus de l'hépatite B (VHB) chez les patients adultes négatifs pour l'Ag HBs et l'ADN du VHB au moins une semaine après transplantation hépatique en raison d'une insuffisance hépatique induite par une hépatite B. Les résultats de tests effectués au moins 3 mois avant la transplantation doivent avoir confirmé que les patients sont négatifs pour l'ADN du VHB, et ces patients doivent être négatifs pour l'Ag HBs avant le début du traitement.

3 • Posologie

• La dose est déterminée individuellement et adaptée de 500 UI et jusqu'à 1 000 UI/semaine (dans des cas exceptionnels, jusqu'à 1 500 UI), administrées chaque semaine ou toutes les deux semaines, en fonction des concentrations sériques d'anti-HBs et selon l'estimation du médecin responsable du traitement. Des taux d'anticorps > 100 UI/L doivent être maintenus.
• Avant l'instauration du **ZUTECTRA®**, les taux sériques d'anti-HBs doivent être stabilisés à un niveau adéquat par une immunoglobuline de l'hépatite B IV (taux ≥ 300-500 UI/L)
• Les taux d'anticorps doivent être maintenus > 100 UI/L chez les patients négatifs pour l'ADN du VHB et l'Ag HBs.
• Les taux sériques d'anticorps anti-HBs doivent être mesurés au moins toutes les 2 à 4 semaines, selon l'estimation du médecin responsable du traitement, pendant au moins six mois.

4 • Voie d'administration

• Voie sous cutanée stricte.

Immunoglobulines
Immunoglobulines humaines spécifiques

IMMUNOGLOBULINES

5 • Conservation et reconstitution

Spécialité	Température de conservation	Péremption	Stabilité après reconstitution
ZUTECTRA®	2°C à 8°C à l'abri de la lumière	2 ans	Prêt à l'emploi

• Solution limpide d'incolore à jaune pâle jusqu'à brun clair.
• Ne pas congeler.

6 • Débit d'administration

• **Injecter lentement pour éviter les complications.**

7 • Précautions d'emploi

• Ne pas injecter par voie intravasculaire (risque de choc).
• L'administration de **ZUTECTRA®** peut interférer avec le développement d'une réponse immunitaire aux vaccins à base de virus vivants atténués pendant 3 mois. Si l'administration de **ZUTECTRA®** est indispensable dans les 3 à 4 semaines suivant la vaccination, une revaccination doit être effectuée 3 mois après l'administration de **ZUTECTRA®**. Si le receveur est porteur d'AgHBs, l'administration de ce médicament n'apportera aucun bénéfice.

8 • Contre-indications

• Hypersensibilité à l'un des constituants et aux immunoglobulines humaines.

Immunoglobulines anti-rabique IM

- **BERIRAB®** (CSL BEHRING)
  L'usage de cette Ig humaine rabique est réservé aux centres anti-rabiques.

1 • Présentation

Labo-ratoire	Spécialité	Quantité/ seringue (UI)	Volume (mL)	Concen-tration (UI/mL)	Forme	Solvant et nécessaire fourni
CSL BEHRING	**BERIRAB®**	300	2	150	Solution	Prêt à l'emploi Seringue pré-remplie

2 • Utilisations thérapeutiques

- Prophylaxie post-exposition de l'infection par le virus de la rage consécutive à une griffure ou une morsure ou autres lésions causées par un animal présumé enragé, une contamination des muqueuses avec du tissu contagieux ou par la salive de cet animal.
- Cette Ig humaine doit toujours être utilisée en association avec un vaccin rabique, selon les recommandations nationales et/ou de l'OMS. L'administration doit être réalisée sous contrôle médical dans un centre anti-rabique spécialisé.

3 • Posologie

- La dose d'Ig rabique doit être administrée au plus tôt après l'exposition et ne doit pas être injectée après le 7ème jour du traitement vaccinal : 20 UI/kg poids corporel, en association avec un schéma vaccinal complet (Guide pour l'immunisation en post exposition : vaccination et immunoglobulines 2016 - Haut Conseil de la Santé Publique - HCSP).

4 • Voie d'administration

- Voie intramusculaire. S'il existe une contre-indication à la voie intramusculaire, l'administration par voie sous-cutanée est possible.

5 • Conservation et reconstitution

Spécialité	Température de conservation	Péremption	Stabilité après reconstitution
BERIRAB®	2°C à 8°C à l'abri de la lumière	3 ans	Prêt à l'emploi

Immunoglobulines
Immunoglobulines humaines spécifiques

IMMUNOGLOBULINES

- Dilution possible dans du NaCl 0,9 %.
- Ne pas congeler.

6 • Débit d'administration

- Il est préférable d'administrer l'Ig en IM lente sur le site de la blessure : elle doit être infiltrée soigneusement et en profondeur dans et autour de la blessure, préalablement nettoyée et désinfectée. Chez les enfants, la dose peut être diluée dans du NaCl 0,9 % pour permettre un volume suffisant pour une bonne infiltration autour de la plaie. L'immunoglobuline et le vaccin doivent être administrés en deux sites anatomiques différents.
- Tout surplus doit être injecté par voie IM au niveau d'un site anatomique distant de celui utilisé pour injecter le vaccin.
- Pour l'application de doses élevées (+ de 2 mL chez enfant > 20 kg ou doses > 5 mL), il est recommandé de répartir la dose sur divers sites d'injection.

7 • Précautions d'emploi

- Ne pas injecter par voie intraveineuse (risque de choc).
- Après introduction de l'aiguille et avant injection, s'assurer que la pointe de l'aiguille n'est pas dans un vaisseau sanguin en aspirant légèrement.
- L'administration de **BERIRAB®** peut interférer avec le développement d'une réponse immunitaire aux vaccins à base de virus vivants atténués jusqu'à 3 mois après l'administration de **BERIRAB®**.

8 • Contre-indications

- Aucune CI absolue compte tenu du risque mortel lié à la rage.

Immunoglobulines anti-varicelle zona (VZV) IV

- **VARITECT® CP** (GRIFOLS)
  Accès Compassionnel

1 • Présentations

Laboratoire	Spécialité	Quantité/seringue (UI)	Volume (mL)	Concentration (UI/mL)	Forme	Solvant et nécessaire fourni
GRIFOLS	**VARITECT® CP**	125 (ou 0,5 g)	5	25 (ou 0,1 g/mL)	Solution	Prêt à l'emploi
		500 (ou 2 g)	20			
		1 250 (ou 5 g)	50			

2 • Utilisations thérapeutiques

- Traitement préventif de la varicelle après exposition chez certains patients à risque.
- Traitement curatif des formes sévères de varicelle ou de zona chez les sujets immunodéprimés après échec de aciclovir IV seul (https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/varitect-cp).

3 • Posologie

- 25 UI/kg à débuter dans les 96 heures suivant l'exposition au VZV.
- Prévention de la varicelle après contact avec des malades : 5-25 UI/kg dans les 96 heures et dans un délai maximal de 10 jours après l'exposition.
- Traitement du zona : 25-50 UI/kg.

4 • Voie d'administration

- Voie IV stricte.

5 • Conservation et reconstitution

Spécialité	Température de conservation	Péremption	Stabilité après reconstitution
VARITECT® CP	2°C à 8°C	voir conditionnement	Prêt à l'emploi

Immunoglobulines
Immunoglobulines humaines spécifiques

IMMUNOGLOBULINES

6 • Débit d'administration

- Débit initial de 0,1 mL/kg/h pendant 10 minutes. Si la tolérance est satisfaisante le débit est augmenté progressivement jusqu'à un maximum de 1 mL/kg/h selon les paliers ci-dessous :

Palier	Vitesse
De 0 à 10 min	0,1 mL/kg/heure
De 10 à 20 min	0,2 mL/kg/heure
De 20 à 30 min	0,4 mL/kg/heure
Après 30 min	1,0 mL/kg/heure

7 • Précautions d'emploi

- Des complications éventuelles peuvent être souvent évitées, si :
  - ➤ le patient ne montre pas d'hypersensiblité envers les immunoglobulines humaines,
  - ➤ le produit est administré lentement (0,1 mL/kg de poids corporel/h) (les effets indésirables ont tendance à augmenter lorsque la vitesse de perfusion est plus rapide),
  - ➤ le patient est surveillé étroitement pendant toute la durée de la perfusion afin de déceler le moindre symptôme d'un effet indésirable.

8 • Contre-indications

- Sujet présentant un déficit en IgA et avec des Ac circulants anti-IgA.
- Hypersensibilité envers tout composant du produit.

Immunoglobulines anti-cytomegalovirus (CMV) IV

- **CYTOTECT® CP** (GRIFOLS)
  Accès Compassionnel

1 • Présentations

Laboratoire	Spécialité	Quantité/flacon (UI)	Volume (mL)	Concentration (UI/mL)	Forme	Solvant et nécessaire fourni
GRIFOLS	CYTOTECT® CP	1 000	10	100	Solution	Prêt à l'emploi
		5 000	50			

2 • Utilisations thérapeutiques

- Prévention des infections à CMV chez les patients immunodéprimés en particulier après une greffe d'organe.
- Prophylaxie ou traitement d'une infection à cytomégalovirus dans les situations d'impasse thérapeutique (en cas de contre-indication, d'intolérance ou d'échec/résistance aux antiviraux disponibles)
  https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/cytotect-cp-biotest#

3 • Posologie

- Prophylaxie : 1 mL/kg (soit 100 UI/kg) à J0 puis 1 mL/kg réparties en 6 doses à 2 à 3 semaines d'intervalle.
- Traitement : 4 mL/kg (soit 400 UI/kg) à J0, J4 et J8 puis 2 mL/kg (soit 200 UI/kg) à J12, J16.

4 • Voie d'administration

- Voie IV.

5 • Conservation et reconstitution

Spécialité	Température de conservation	Péremption	Stabilité après reconstitution
CYTOTECT® CP	2°C à 8°C	voir conditionnement	Prêt à l'emploi

Immunoglobulines
Immunoglobulines humaines spécifiques

IMMUNOGLOBULINES

6 • Débit d'administration

- Débit initial 0,08 mL/kg/h. Si bonne tolérance, augmentation progressive jusqu'à 0,8 mL/kg/h selon les paliers ci-dessous :

Palier	Vitesse
de 0 à 10 min	0,08 mL/kg/heure
de 10 à 20 min	0,4 mL/kg/heure
après 20 min	0,8 mL/kg/heure

7 • Précautions d'emploi

- Mesures à prendre immédiatement en cas de réaction d'intolérance.

8 • Contre-indication

- Hypersensibilité aux immunoglobulines humaines comme par exemple dans certaines déficiences acquises en IgG ou IgA.

L'hémophilie A est une maladie hémorragique héréditaire liée à un déficit en FVIII (facteur anti-hémophilique A). La transmission de l'hémophilie est récessive liée à l'X, c'est-à-dire que, classiquement, les hommes sont atteints de la maladie et les femmes en sont conductrices. Ces dernières peuvent parfois présenter une symptomatologie hémorragique et sont alors qualifiée d'« hémophile » lorsque le taux de FVIII est déficitaire. La prévalence mondiale de l'hémophilie est globalement de 1/5 000 naissances de garçons. La gravité de la maladie est fortement corrélée à la sévérité du déficit. Les épisodes hémorragiques sont préférentiellement articulaires et musculaires.
Le traitement peut être substitutif par l'apport du Facteur VIII déficitaire ou non substitutif.
La Thérapie génique de l'hémophilie A offre désormais de nouvelles perspectives à certains patients éligibles (octroi de l'AMM européenne conditionnelle le 24/08/2022 pour ROCTAVIAN® valoctocogene roxaparvovec).
Un nouveau facteur VIII du laboratoire Sobi est disponible dans le cadre d'un accès compassionnel l'Efanesoctocog alfa. ALTUVOCT® est une protéine de fusion recombinante associant un facteur VIII combiné à un fragment Fc, la fraction D'D3 du facteur Von Willebrand ainsi que des polypeptides XTEN® visant à réduire la clairance du produit. La demi-vie totale est de plus de 40 heures.
Les critères d'octroi de l'AAC sont : traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A sévère et sans inhibiteur, en échec thérapeutique par une prophylaxie bien conduite par les traitements existants ou inéligibles à ces traitements et à risque hémorragique pouvant engager le pronostic vital ou entrainer une détérioration musculo-articulaire ou organique irréversible.

Plasmatique :

- **FACTANE®** (*Facteur VIII Humain*, LFB BIOMEDICAMENTS)
- **OCTANATE®** (*Facteur VIII Humain*, OCTAPHARMA)
- **OCTANATE LV®** (*Facteur VIII Humain*, OCTAPHARMA)

Recombinant :

- **ADVATE®** (*Octocog alfa*, TAKEDA)
- **AFSTYLA®** (*Lonoctocog alfa*, CSL BEHRING)
- **ELOCTA®** (*Efmoroctocog alfa*, SOBI)
- **KOVALTRY®** (*Octocog alfa*, BAYER HEALTHCARE)
- **NOVOEIGHT®** (*Turoctocog alfa*, NOVO NORDISK)
- **NUWIQ®** (*Simoctocog alfa*, OCTAPHARMA)
- **REFACTO AF®** (*Moroctocog alfa*, PFIZER)

Source : PNDS Hémophilie 2023 - https://www.hemophilie-crh.fr/ - https://mhemo.fr/

Facteurs de coagulation
Facteurs VIII antihémophiliques A

FACTEURS DE COAGULATION

1 • Présentations

FVIII plasmatiques :

Laboratoire	Spécialité	Quantité/flacon (UI)	Volume (mL)	Concentration (UI/mL)	Forme	Solvant et nécessaire fourni
LFB BIOMEDICAMENTS	**FACTANE®**	250	2,5	100	Poudre	EPPI Dispositif de reconstitution sans aiguille Mix2Vial™
		500	5			
		1 000	5	200		
		2 000	10			
OCTA-PHARMA	**OCTANATE®**	250	5	50	Poudre	EPPI Dispositif de reconstitution sans aiguille Nextaro®
	OCTANATE LV®	500	5	100		
		1 000	5	200		

FVIII recombinant :

Laboratoire	Spécialité	Caractéristique	Quantité/flacon (UI)	Volume (mL)	Concentration (UI/mL)	Forme	Solvant et nécessaire fourni
TAKEDA	**ADVATE®**	Cellule CHO rFVIII pleine longueur	250	2	125	Poudre	EPPI Dispositif de reconstitution sans aiguille Baxject III
			500		250		
			1 000		500		
			1 500		750		
			2 000	5	400		
			3 000		600		
CSL BEHRING	**AFSTYLA®**	Cellule CHO rFVIII simple chaîne	250	2,5	100	Poudre	EPPI Dispositif de reconstitution sans aiguille Mix2Vial™
			500		200		
			1 000		400		
			1 500	5	300		
			2 000		400		
			2 500		500		
			3 000		600		
SOBI	**ELOCTA®**	Cellule HEK 293 rFVIII pleine longueur Fusion fragments Fc d'Ig	250	3	83	Poudre	EPPI Dispositif de reconstitution sans aiguille
			500		167		
			750		250		
			1 000		333		
			1 500		500		
			2 000		667		
			3 000		1 000		
			4 000		1 333		

Laboratoire	Spécialité	Caractéristique	Quantité/flacon (UI)	Volume (mL)	Concentration (UI/mL)	Forme	Solvant et nécessaire fourni
BAYER HEALTHCARE	**KOVALTRY®**	Cellule BHK rFVIII pleine longueur	250	2,5	100	Poudre	EPPI Seringue pré-remplie de solvant, Dispositif de reconstitution sans aiguille
			500		200		
			1 000		400		
			2 000	5	400		
			3 000		600		
NOVO NORDISK	**NOVOEIGHT®**	Cellule CHO rFVIII tronqué/délété	500	4	125	Poudre	NaCl Seringue pré-remplie de solvant, Dispositif de reconstitution sans aiguille
			1 000		250		
			2 000		500		
			3 000		750		
OCTAPHARMA	**NUWIQ®**	Cellule HEK 293 rFVIII tronqué/délété	250	2,5	100	Poudre	NaCl Seringue pré-remplie de solvant, Dispositif de reconstitution sans aiguille
			500		200		
			1 000		400		
			2 000		800		
			2 500		1 000		
			3 000		1 200		
			4 000		1 600		
PFIZER	**REFACTO AF®**	Cellule CHO rFVIII tronqué/délété	250	4	62,5	Poudre	NaCl Poudre et solvant en seringue pré-remplie FuseNGo
			500		125		
			1 000		250		
			2 000		500		
			3 000		750		

2 • Utilisations thérapeutiques

- Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez des patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) :
  - ➤ à la demande et la prévention chirurgicale chez l'hémophile A sans inhibiteur,
  - ➤ en cas d'accident hémorragique chez l'hémophile A avec un taux d'inhibiteur inférieur à 5 Unité Bethesda (UB),
  - ➤ les prophylaxies à court, moyen et long terme,
  - ➤ chez les conductrices d'hémophilie à taux de facteur VIII bas ne répondant pas à la desmopressine (**MINIRIN®**) ou pour lesquelles la desmopressine est contre indiquée,
  - ➤ lors d'utilisation conjointe avec facteur Von Willebrand lorsque le facteur VIII est inférieur à 40 %.
- Induction d'un état de tolérance immune en cas d'apparition d'un inhibiteur. Le but étant d'éradiquer l'inhibiteur afin de restaurer la possibilité de traitement par FVIII.

Facteurs de coagulation
Facteurs VIII antihémophiliques A

FACTEURS DE COAGULATION

3 • Posologie

- En pratique, l'injection d'1 UI/kg de facteur VIII entraine une augmentation d'environ 2 % du taux de facteur VIII circulant (on parle de taux de récupération qui est égal à 2 pour le FVIII).
  Nombre d'UI à administrer = Augmentation souhaitée du taux de F VIII (% ou UI/dl) x Poids (kg) x 1/n*
  ** n = taux de récupération observé.*
- **La posologie est calculée en fonction du niveau du risque hémorragique de l'accident hémorragique ou de l'acte chirurgical.** Le niveau du risque hémorragique conditionne les objectifs de substitution à atteindre, les doses et la durée de substitution comme suggéré dans le tableau ci-dessous.**

Niveau du risque hémorragique/ Type d'intervention chirurgicale	Objectif cible des taux de facteur VIII à atteindre (%) (UI/dL)	Fréquence d'administration (heures) / durée du traitement (jours)
Risque hémorragique mineur : hémarthrose, saignement musculaire ou buccal	30-50	A titre indicatif : 15 à 20 UI/kg** Renouveler l'injection toutes les 12 à 24 heures pendant au moins 1 jour, jusqu'à la fin de l'épisode hémorragique, indiquée par la disparition de la douleur, ou l'obtention d'une cicatrisation
Risque hémorragique modéré : hématome	50-80	A titre indicatif : 25 à 40 UI/kg** Renouveler l'injection toutes les 12 à 24 heures pendant 3 à 4 jours ou plus jusqu'à la disparition de la douleur
Risque hémorragique majeur : hémorragie mettant en jeu le pronostic vital	80-110	A titre indicatif : 50 à 70 UI/kg** Renouveler l'injection toutes les 8 à 24 heures jusqu'à disparition du risque vital
Chirurgie mineure, dont extraction dentaire	50-80	Renouveler l'injection toutes les 24 heures, pendant au moins 1 jour, jusqu'à cicatrisation
Chirurgie majeure	80-100	Renouveler l'injection toutes les 8, 12 puis 24 heures jusqu'à cicatrisation satisfaisante, puis poursuivre le traitement pendant au moins 7 jours supplémentaires afin de maintenir une activité coagulante du facteur VIII plasmatique de 30 % à 60 % (UI/dL)

*** Srivastava A* et al. *Haemophilia 2020; 26 Suppl 6: 1-158.*

- **En prophylaxie :** les schémas posologiques selon les recommandations françaises sont décrits dans le tableau ci-dessous pour les FVIII à demi vie standard.

Palier de prophylaxie	Dose/Schéma posologique
1er palier	50 UI/kg, une fois par semaine
2ème palier	30 UI/kg, deux fois par semaine (jours fixes)
3ème palier	soit 30 UI/kg trois fois par semaine (jours fixes) soit 30 UI/kg toutes les 72 heures (tous les 3 jours)
4ème palier	25 à 30 UI/kg toutes les 48 heures

Référence : Meunier S *et al.*, Arch Pediatr, 2009;16:1571-8.

L'intensification s'effectue palier par palier, dès la survenue d'une nouvelle hémarthrose. La désescalade ne s'envisage qu'après une année sans hémarthrose, sous-réserve de l'intégrité clinique et radiologique des 6 articulations principales. Pour les paliers 3 et 4, une insuffisance d'efficacité clinique fait vérifier les paramètres pharmacocinétiques, notamment pour vérifier que le taux de facteur VIII (FVIII) est détectable, alors que cela n'est pas nécessaire pour les paliers inférieurs ou en cas d'efficacité clinique.

Le schéma posologique de l'**ELOCTA®** est décrit dans les RCP comme présenté dans le tableau ci-dessous.

Spécialité	Prophylaxie à long terme
ELOCTA®	50 UI/kg tous les 3 à 5 jours avec ajustement possible à 25 à 65 UI/kg en fonction de la réponse clinique

- **Pour les patients avec inhibiteur :**

L'induction de tolérance immune (ITI) a pour objectif d'éradiquer les allo-anticorps anti-FVIII et de restaurer l'efficacité du FVIII après la survenue d'un inhibiteur.
Afin d'éradiquer l'inhibiteur, des doses de FVIII sont administrée de façon régulière et répétée.

Titre de l'inhibiteur (UB)	Doses préconisées à adapter selon le contrôle biologique de l'inhibiteur	Modalités d'administration
Initiation taux 0,6 à 5 UB	50 UI/kg/j 3 fois/semaine à 100 UI/kg/j tous les jours	L'ITI doit être initiée dès que possible
Taux > 5 UB	50-100 UI/kg/j 3 fois/semaine à 300 UI/kg/j tous les jours	
Après disparition de l'inhibiteur, taux de récupération et demi-vie normalisés	100 UI/kg/j puis 50 UI/kg/j puis 50 UI/kg/j tous les 2 jours puis traitement prophylactique	En paliers mensuels 3 fois/semaine pendant au moins 1 an

Source : RCP FACTANE®.
Pour en savoir plus, consulter le PNDS 2023 chapitre 4.e.iii.

4 • Voie d'administration

- Administration par voie intraveineuse stricte.

Facteurs de coagulation
Facteurs VIII antihémophiliques A

5 • Conservation et reconstitution

Spécialité	Température de conservation	Péremption		Stabilité après reconstitution	
		2 à 8°C	8°C à 25°C	Durée max.	T°C
ADVATE®	2 à 8°C	2 ans	6 mois*	3 h	≤ 25°C
AFSTYLA®	2 à 8°C	3 ans	3 mois*	48 h	≤ 25°C
ELOCTA®	2 à 8°C	4 ans	6 mois* ≤ 30°C	6 h	≤ 30°C
FACTANE®	2 à 8°C	3 ans	6 mois*	3 h	≤ 25°C
KOVALTRY®	2 à 8°C	30 mois	12 mois*	3 h	25°C
NOVOEIGHT®	2 à 8°C	30 mois	9 mois ≤ 30°C* 3 mois 30 à 40 °C*	24 h 4 h	≤ 2 à 8°C ≤ 40°C
NUWIQ®	2 à 8°C	2 ans	1 mois*	24 h	≤ 25°C
OCTANATE®	2 à 8°C	2 ans		Administration immédiate	
REFACTO AF®	2 à 8°C	3 ans	3 mois*	3 h	≤ 25°C

** Sans être à nouveau réfrigéré.*

- Reconstitution avec le solvant ou le système de reconstitution fourni (seringue pré-remplie ou autre…) **sans dilution ultérieure**.
- Administration immédiate après reconstitution, en une seule fois.
- Ne pas congeler.
- Conserver à l'abri de la lumière.

Source : visionnage de TUTOFACCOAG, outil destiné à l'aide éducative des patients et des aidants, disponible sur www.hemophilie-crh.fr/tutofaccoag/

6 • Débit d'administration

Spécialité	Débit maximum en mL/min
ADVATE®	10
AFSTYLA®	10
ELOCTA®	10
FACTANE®	4
KOVALTRY®	2
NOVOEIGHT®	2
NUWIQ®	4
OCTANATE®	3
REFACTO AF®	4

7 • Précautions d'emploi

- Ce type de traitement doit être prescrit et surveillé par un spécialiste de l'hémophilie.

- Des examens biologiques peuvent être nécessaires pour vérifier que le taux plasmatique de facteur VIII souhaité est bien atteint.
- Les dosages biologiques réalisés avec les facteurs recombinants à demi-vie allongée (**ELOCTA®**) peuvent être faux selon la technique utilisée au laboratoire. Il est important de s'assurer que le laboratoire utilise la technique adaptée pour pouvoir assurer un suivi de ces patients.
- Il est également préconisé de rechercher la présence d'un inhibiteur à l'aide de tests spécifiques.
- En cas de régime hyposodé, tenir compte du taux de sodium :

Spécialité	Volume (mL)	Taux de sodium/flacon
ADVATE®	2	10 mg
	5	
AFSTYLA®	2,5	17,5 mg
	5	35 mg
ELOCTA®	3	14 mg
KOVALTRY®	2,5	1,86 mg
	5	3,59 mg
NOVOEIGHT®	4	28 mg
NUWIQ®	2,5	23 mg
OCTANATE®	5	23 mg
OCTANATE LV®	5	40 mg
REFACTO AF®	4	29 mg

8 • Contre-indications

- Hypersensibilité connue à l'un des constituants de la préparation.

L'hémophilie B est une maladie hémorragique héréditaire liée à un déficit en FIX (facteur anti-hémophilique B). La transmission de l'hémophilie est récessive liée à l'X, c'est-à-dire que, classiquement, les hommes sont atteints de la maladie et les femmes en sont conductrices. Ces dernières peuvent parfois présenter une symptomatologie hémorragique et sont alors parfois qualifiée d'« hémophile» lorsque le taux de FIX est déficitaire. La prévalence de la maladie est globalement de 1/30 000 naissances de garçons pour l'hémophilie B, répartis de façon similaire dans le monde. La gravité de la maladie est fortement corrélée à la sévérité du déficit. Les épisodes hémorragiques sont préférentiellement articulaires et musculaires. Le traitement repose essentiellement sur l'utilisation de FIX soit en curatif à la demande, soit en prophylaxie par administrations régulières de ces médicaments.

Plasmatique :

- **BETAFACT®** (*Facteur IX humain*, LFB BIOMEDICAMENTS)
- **OCTAFIX®** (*Facteur IX humain*, OCTAPHARMA)

Recombinant :

- **ALPROLIX®** (*Eftrenonacog alfa*, SOBI)
- **BENEFIX®** (*Nonacog alfa*, PFIZER)
- **IDELVION®** (*Albutrepenonacog alfa*, CSL BEHRING)
- **RIXUBIS®** (*Nonacog gamma*, TAKEDA)

Sources : PNDS 2019
PNDS Hémophilie 2023 - https://www.hemophilie-crh.fr/ - https://mhemo.fr/

1 • Présentations

FIX plasmatiques :

Laboratoire	Spécialité	Quantité/flacon (UI)	Volume (mL)	Concentration (UI/mL)	Forme	Solvant et nécessaire fourni
LFB BIOMEDICAMENTS	BETAFACT®	500	5	100	Poudre	EPPI Dispositif de reconstitution sans aiguille Mix2Vial™
		1 000	10	100		
OCTAPHARMA	OCTAFIX®	500	5	100		EPPI Dispositif de reconstitution sans aiguille Mix2Vial™
		1 000	10	100		

FIX recombinants :

Laboratoire	Spécialité	Caractéristique	Quantité/flacon (UI)	Volume (mL)	Concentration (UI/mL)	Forme	Solvant et nécessaire fourni
SOBI	**ALPROLIX®**	rFIX pleine longueur Fusion fragments Fc d'IG Cellule HEK	250	5	50	Poudre	EPPI Dispositif de reconstitution sans aiguille
			500		100		
			1 000		200		
			2 000		400		
			3 000		600		
PFIZER	**BENEFIX®**	rFIX pleine longueur Cellule CHO	250	5	50		NaCl (0.234 %) Seringue préremplie FuseNGo
			500		100		
			1 000		200		
			2 000		400		
			3 000		600		
CSL BEHRING	**IDELVION®**	rFIX pleine longueur Fusion albumine Cellule CHO	250	2,5	100		EPPI Dispositif de reconstitution sans aiguille Mix2Vial™
			500		200		
			1 000		400		
			2 000	5	400		
			3 500		700		
TAKEDA	**RIXUBIS®**	rFIX pleine longueur Cellule CHO	250	5	50		EPPI Dispositif de reconstitution sans aiguille Baxject II
			500		100		
			1 000		200		
			2 000		400		
			3 000		600		

2 • Utilisations thérapeutiques

- Traitement et prévention des hémorragies chez des patients atteints d'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX) :
  - ➤ à la demande et la prévention chirurgicale chez l'hémophile B sans inhibiteur,
  - ➤ en cas d'accident hémorragique ou de la chirurgie chez l'hémophile B avec inhibiteur avec un taux inférieur à 5 UB (Unités Bethesda),
  - ➤ dans le cadre de prophylaxies à court, moyen et long terme,
  - ➤ chez les conductrices d'hémophilie dont le taux de facteur IX est bas.

Facteurs de coagulation
Facteurs IX antihémophiliques B

FACTEURS DE COAGULATION

3 • Posologie

- En pratique, l'injection d'1 UI/kg de facteur IX entraîne une augmentation d'environ 0,8 à 1 % le taux de facteur IX circulant (on parle de taux de récupération qui est égal entre 0,8 et 1 pour le FIX).
  Nombre d'UI à administrer = Augmentation souhaitée du taux de FIX (% ou UI/dl) x Poids (kg) x 1/n*
  ** n = taux de récupération observé.*
- **La posologie est calculée en fonction du niveau du risque hémorragique de l'accident hémorragique ou de l'acte chirurgical.** Le niveau du risque hémorragique conditionne les objectifs de substitution à atteindre, la dose et la durée de substitution comme suggéré dans le tableau ci-dessous pour un **FIX à demi vie standard**.

Niveau du risque hémorragique/ Type d'intervention chirurgicale	Objectif cible des taux de facteur IX à atteindre (%) (UI/dL)	Fréquence d'administration (heures) / durée du traitement (jours)
Risque hémorragique mineur : début hémarthrose, de saignement musculaire ou buccal	20-40	A titre indicatif : 30 à 40 UI/kg** Renouveler l'injection toutes les 24 heures pendant au moins 1 jour, jusqu'à la fin de l'épisode hémorragique, indiquée par la disparition de la douleur, ou l'obtention d'une cicatrisation
Risque hémorragique modéré : hématome	30-60	A titre indicatif : 40 à 80 UI/kg** Renouveler l'injection toutes les 24 heures pendant 3 à 4 jours ou plus jusqu'à la disparition de la douleur
Risque hémorragique majeur : hémorragie mettant en jeu le pronostic vital	60-100	A titre indicatif : 80 à 100 UI/kg** Renouveler l'injection toutes les 8 à 24 heures jusqu'à disparition du risque vital
Chirurgie mineure, dont extraction dentaire	30-60	Renouveler l'injection toutes les 24 heures, pendant au moins 1 jour, jusqu'à cicatrisation
Chirurgie majeure	80-100	Répéter l'injection toutes les 8 à 24 heures jusqu'à cicatrisation de la plaie, puis poursuivre le traitement au moins 7 jours supplémentaires de manière à maintenir l'activité de facteur IX entre 30 % et 60 % (UI/dl)

*** Recommandation selon WFH 2012, Schved, 2008.*

- **En prophylaxie :** Taux plasmatique > 2 % (à titre indicatif 20-40 UI/kg tous les 3 à 4 jours) pour les FIX à demi vie normale. Pour les FIX à demi vie allongée, les essais cliniques ont permis de valider les schémas posologiques présentés dans le tableau suivant.

	HB FIX à demi vie standard	HB FIX à demi vie allongée
1er palier	70 UI/kg une fois par semaine	**ALPROLIX®** • 50 UI/kg/7 jours à 100 U/kg/10 jours en ajustant la dose et le rythme en fonction de la réponse du patient. • 50-60 UI/kg/7 jours chez l'enfant plus jeune. • Schéma identique à l'adulte pour les enfants ≥ 12 ans : max.100 UI/kg/jour. **IDELVION®** 35 à 50 UI/kg/7 jours, max. 75 UI/kg/10-14 jours avec des intervalles plus courts ou des doses plus élevées chez les enfants plus jeunes.
2ème palier	soit 50 UI/kg deux fois par semaine (jours fixes) soit 50 UI/kg toutes les 96 heures (tous les 4 jours)	
3ème palier	50 UI/kg toutes les 72 heures	

Référence : Schéma thérapeutique de la prophylaxie précoce et progressivement intensifiée adaptée de Meunier S *et al.*, avec ajout des facteurs à demi vie standard et des facteurs à demi vie allongée.

L'intensification s'effectue palier par palier, dès la survenue d'une nouvelle hémarthrose. La désescalade ne s'envisage qu'après une année sans hémarthrose, sous-réserve de l'intégrité clinique et radiologique des 6 articulations principales. Pour les paliers 2 et 3 (hémophilie B) une insuffisance d'efficacité clinique fait vérifier les paramètres pharmacocinétiques, notamment pour vérifier que le taux de facteur IX (FIX) résiduel est détectable, alors que cela n'est pas nécessaire pour les paliers inférieurs ou en cas d'efficacité clinique.

Les schémas posologiques des FIX à demi-vie allongée sont décrits dans les RCP comme présenté dans le tableau ci-dessus.

- **Patients avec inhibiteur :**
  L'apparition d'un inhibiteur chez les patients hémophiles B est plus rare. La mise en place d'une tolérance immune doit être discutée. Si le titre de l'inhibiteur est inférieur à 10 Unités Bethesda (UB) dans certaines situations cliniques, une saturation de l'inhibiteur peut être obtenue en augmentant les doses injectées.

Pour en savoir plus, consulter le PNDS 2023.

4 • Voie d'administration

- Administration par voie intraveineuse stricte.

Facteurs de coagulation
Facteurs IX antihémophiliques B

FACTEURS DE COAGULATION

5 • Conservation et reconstitution

Spécialité	Température de conservation	Péremption		Stabilité après reconstitution	
		2 à 8°C	8°C à 25°C	Durée max.	T°C
ALPROLIX®	2 à 8°C	4 ans	6 mois* ≤ 30 °C	6 h	≤ 30°C
BENEFIX®	≤ 30°C	2 ans		3 h	≤ 25°C
BETAFACT®	2 à 8°C	30 mois	6 mois*	12 h	≤ 25°C
IDELVION® 250, 500, 1 000, 2 000 UI	≤ 25°C	3 ans		8 h	≤ 25°C
IDELVION® 3 500 UI		30 mois			
OCTAFIX®	≤ 25°C	2 ans		24 h	2 à 8°C
RIXUBIS®	≤ 30°C	3 ans		3 h	≤ 30°C

** Sans être à nouveau réfrigéré.*

- Reconstitution avec le solvant ou le système de reconstitution fourni (seringue pré-remplie ou autre…) **sans dilution ultérieure**.
- Administration immédiate après reconstitution, en une seule fois.
- Ne pas congeler.
- Conserver à l'abri de la lumière.

Source : visionnage de TUTOFACCOAG, outil destiné à l'aide éducative des patients et des aidants, disponible sur www.hemophilie-crh.fr/tutofaccoag/

6 • Débit d'administration

Spécialité	Débit maximum en mL/min
ALPROLIX®	10
BENEFIX®	4
BETAFACT®	4
IDELVION®	5
OCTAFIX®	3
RIXUBIS®	10

7 • Précautions d'emploi

- Ce type de traitement doit être prescrit et surveillé par un spécialiste de l'hémophilie.
- L'administration IV lente doit être impérativement stoppée en cas de phénomène immuno-allergique. Un traitement symptomatique de ce phénomène doit être mis en place.

Facteurs IX antihémophiliques B

- Chez le jeune enfant hémophile B sévère, des phénomènes d'allergie peuvent survenir lors des premières injections de FIX, ce qui fait recommander par certains d'effectuer les 20 premières injections de FIX en milieu hospitalier. Ces réactions allergiques sont souvent concomitantes de l'apparition d'inhibiteur.
- Il y a un risque élevé de réaction anaphylactique grave et de néphropathie lors d'injections de FIX chez l'hémophile B avec inhibiteur. Dans ce cas, le traitement ne peut être envisagé que dans un centre spécialisé et en milieu hospitalier.
- Des examens biologiques peuvent être nécessaires pour vérifier que le taux plasmatique de facteur IX souhaité est bien atteint.
- Les dosages biologiques réalisés avec les facteurs recombinants à demi-vie allongée (**ALPROLIX®**, **IDELVION®**) peuvent être faux selon la technique utilisée au laboratoire. Il est important de s'assurer que le laboratoire utilise la technique adaptée pour pouvoir assurer un suivi de ces patients.
- Il est également préconisé de rechercher la présence d'un inhibiteur à l'aide de tests spécifiques.
- En cas de régime hyposodé, tenir compte du taux de sodium :

Spécialité	Volume (mL)	Taux de sodium/flacon
ALPROLIX®	5	6,4 mg
BENEFIX®	5	13 mg
BETAFACT®	5	26 mg
	10	52 mg
IDELVION®	2,5	13 mg
	5	26 mg
OCTAFIX®	5	jusqu'à 69 mg
	10	jusqu'à 138 mg
RIXUBIS®	5	19 mg

8 • Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Hypersensibilité aux protéines de hamster (**ALPROLIX®, BENEFIX®, IDELVION®, RIXUBIS®**).
- Antécédent de thrombocytopénie induite par l'héparine (type II). (**BETAFACT®, OCTAFIX®**).

Concentrés de complexe prothrombique activé, facteur VII activé recombinant et facteur VIII porcin

L'apparition d'un anticorps neutralisant est une complication majeure de l'Hémophilie. Ces anticorps sont dirigés contre l'activité coagulante du FVIII ou FIX et sont titrés en Unités Bethesda (UB).
Chez les patients porteurs de l'hémophile A (HA) sévère, le risque le plus élevé d'apparition est lors des 50 premiers jours de substitution par du FVIII. Il est estimé à environ 30 % chez les patients HA sévères (FVIII < 1 %) non préalablement traités. Chez les patients présentant un titre élevé d'inhibiteur (≥ 5 UB), le traitement par FVIII est inefficace et d'autres options thérapeutiques doivent être considérées. Plus rarement, les inhibiteurs peuvent apparaitre chez les patients atteints d'une HA modérée ou mineure, parfois au-delà de 50 jours de contact post-antigénique.
Chez les patients porteurs d'une hémophilie B (HB), le risque de survenue est évalué entre 1,5 et 3 % chez tous les patients porteurs d'une HB. Il est de 9 à 23 % chez les patients présentant un déficit sévère. La majorité des inhibiteurs (80 %) développés contre le FIX sont dits forts répondeurs (titre > 5 UB).

Plasmatique :

- **FEIBA®** (*Complexe prothrombique activé*, TAKEDA)

Recombinant :

- **NOVOSEVEN®** (*Eptacog alfa*, NOVO NORDISK)
- **OBIZUR®** (*Susoctocog alfa*, TAKEDA)

1 • Présentations

Laboratoire	Spécialité	Caractéristique	Quantité/flacon	Volume (mL)	Concentration	Forme	Solvant et nécessaire fourni
TAKEDA	**FEIBA®**	FII, FVII, FIX, FXa, trace de FVIIa, thrombine plasmatique	500 U	10	50 U/mL	Poudre	EPPI Seringue plastique, set de perfusion et système de transfert sans aiguille Baxject II HI-FLOW
			1 000 U	20			
			2 500 U	50			

Laboratoire	Spécialité	Caractéristique	Quantité/flacon	Volume (mL)	Concentration	Forme	Solvant et nécessaire fourni
NOVO NORDISK	**NOVO SEVEN®**	Facteur VII activé Recombinant Cellule BHK	1 mg	1	1 mg/mL	Poudre	NaCl Adaptateur sans aiguille fourni dans un kit d'injection fourni à part
			2 mg	2			
			5 mg	5			
			8 mg	8			
TAKEDA	**OBIZUR®**	Facteur VIII porcin recombinant dépourvu du domaine B Cellule BHK	500 U	1	500 U/mL	Poudre	EPPI Adaptateur sans aiguille fourni avec une seringue préremplie dans le kit d'injection

2 • Utilisations thérapeutiques

FEIBA® :

- Traitement et prévention des hémorragies et en situation chirurgicale dans le déficit constitutionnel en facteur VIII (hémophile A), chez les patients « forts répondeurs » ayant développé un inhibiteur dirigé contre le facteur VIII.
- En cas d'échec de traitement par le facteur VIIa dans le traitement et la prévention des hémorragies et en situation chirurgicale dans le déficit constitutionnel en facteur IX (hémophile B), chez les patients « forts répondeurs » ayant développé un inhibiteur dirigé contre le facteur IX.
- Traitement des hémorragies et en situation chirurgicale chez les patients avec hémophilie acquise par auto-anticorps anti-FVIII.

NOVOSEVEN® :

- Traitement et prévention des accidents hémorragiques survenant lors d'interventions chirurgicales ou de procédures invasives pour les groupes suivants :
  - ➤ Patients ayant une hémophilie congénitale avec inhibiteurs dirigés contre les facteurs de coagulation VIII ou IX de titre > 5 unités Bethesda (UB),
  - ➤ Patients ayant une hémophilie congénitale chez lesquels une forte réponse anamnestique à l'administration de facteur VIII ou de facteur IX est prévisible,

  - ➤ Patients ayant une hémophilie acquise,
  - ➤ Patients ayant un déficit congénital en facteur VII,(les formes sévères de déficit constitutionnel en FVII sont celles pour lesquelles le taux en FVII est inférieur à 2 %. Les taux supérieurs à 20 % ne nécessitent pas de substitution)*,
  - ➤ Patients ayant une thrombasthénie de Glanzmann avec anticorps anti GPIIb-IIIa et/ou anti HLA, présentant une absence de réponse (passée ou présente) aux transfusions plaquettaires.
- Traitement prophylactique chez l'hémophile A ou B avec inhibiteurs, hors situations d'interventions chirurgicales et/ou procédures invasives et lorsqu'il n'y a aucune alternative thérapeutique : Cadre de Prescription Compassionnelle (CPC) juillet 2017.

OBIZUR® :

- Traitement des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie acquise due aux anticorps contre le facteur VIII. Ce traitement est indiqué chez les adultes.

3 • Posologie

FEIBA® : 50 à 100 U/kg, avec un intervalle de 12 heures entre les injections, voire moins si la situation clinique le nécessite.
Ne pas dépasser 200 U/kg/24 h et 100 U/kg/injection.

NOVOSEVEN® :

- En cas d'hémophilie avec inhibiteur : dose initiale 90 µg/kg en bolus IV à répéter toutes les 2-3 h jusqu'à hémostase puis espacer les injections. Épisodes hémorragiques mineurs à modérés : possibilité d'injection unique de 270 µg/kg.
- En cas de déficit en facteur VII : 15 à 30 µg/kg toutes les 4 à 6 heures.
- En cas de thrombasthénie de Glanzmann avec immunisation plaquettaire : 80-120 µg/kg toutes les deux heures pour au moins trois injections.
- En cas de prophylaxie* : dose initiale recommandée de 90 µg/kg/jour. En cas d'inefficacité clinique, la posologie de **NOVOSEVEN®** sera adaptée à la réponse clinique en augmentant la dose par palier en ne dépassant pas 270 µg/kg/j.

** Cadre de Prescription Compassionnelle (CPC) : juillet 2017.*

OBIZUR® :

- Dose initiale de 200 U/kg avec surveillance du taux de FVIII et de l'état clinique du patient 30 minutes après la première injection et 3 heures après l'administration d'**OBIZUR®**.
- Intervalle inter dose en fonction du taux de FVIII mesuré (demi vie égale à 10 h).

- Schéma posologique préconisé à la dose initiale :

Type d'hémorragie	Activité cible du FVIII	Dose initiale (U/kg)	Dose ultérieure	Fréquence et durée de la posologie ultérieure
Hémorragie légère à modérée du muscle superficiel sans atteinte neurovasculaire et saignement des articulations	> 50 %	200	Titrer les doses en fonction de la réponse clinique et pour conserver une activité minimale cible du FVIII	Dose toutes les 4 à 12 heures dont la fréquence est ajustée en fonction de la réponse clinique et de l'activité mesurée du FVIII
Hémorragie intramusculaire, rétropéritonéale, gastro intestinale, intracranienne majeure, modérée à sévère	> 80 %			

4 • Voie d'administration

- Voie intraveineuse.

5 • Conservation et reconstitution

Spécialité	Température de conservation	Péremption	Stabilité après reconstitution	
			Durée max.	T°C
FEIBA®	≤ 25°C	2 ans	3 h	≤ 25°C
NOVOSEVEN®	≤ 25°C	3 ans	6 h 24 h	≤ 25°C ≤ 5°C*
OBIZUR®	2 à 8°C	30 mois	3 h	2 à 8°C

** La stabilité physico-chimique d'un mélange du contenu de plusieurs flacons dans une seringue en polypropylène est de 24 heures à 25°C. Cela permet en milieu hospitalier et selon les recommandations des RCP une utilisation en bolus à l'aide d'un pousse seringue électrique.*

- Reconstitution avec le solvant ou le système de reconstitution fourni (seringue pré-remplie ou autre…) **sans dilution ultérieure**.
- Administration immédiate après reconstitution, en une seule fois.
- Ne pas congeler.
- Conserver à l'abri de la lumière.

Source : visionnage de TUTOFACCOAG, outil destiné à l'aide éducative des patients et des aidants, disponible sur www.hemophilie-crh.fr/tutofaccoag/

6 • Débit d'administration

- **FEIBA®** : 2 U/kg/min administration par injection à la seringue ou perfusion.
- **NOVOSEVEN®** : administration en bolus intraveineux de 2 à 5 min, ne pas administrer en goutte-à-goutte.
- **OBIZUR®** : maximum 1 à 2 mL/min.

7 • Précautions d'emploi

- Risque potentiel de complications thrombo-emboliques et CIVD, en particulier chez les patients recevant des doses élevées.
- **FEIBA®** : ne pas dépasser 200 U/kg/24 h et 100 U/kg/injection.
- En cas de régime hyposodé, tenir compte du taux de sodium :

Spécialité	Taux de sodium/mL
FEIBA®	4 mg
NOVOSEVEN®	NR
OBIZUR®	4,6 mg

- Des cas de MAT (microangiopathies thrombotiques) ont néanmoins été rapportés dans un essai clinique avec l'emicizumab dans lequel les sujets ont reçu une administration concomitante de **FEIBA®** pour le traitement de saignements intercurrents. Les bénéfices et les risques doivent donc être systématiquement évalués si **FEIBA®** doit être utilisé chez un patient recevant de l'emicizumab en prophylaxie.

Source RCP **FEIBA®**

Remarques

NOVOSEVEN® : ne pas laisser en attente dans la seringue en matière plastique, administration immédiate.

8 • Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Signes biologiques et/ou cliniques de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) (**FEIBA®**).
- Signes biologiques, histologiques et/ou cliniques spécifiques d'une insuffisance hépatique (qui majorerait le risque de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) en raison de la clairance diminuée des facteurs activés) (**FEIBA®**).
- Risque potentiel de complications thrombotiques, notamment cardiovasculaires (**FEIBA®**).
- Hypersensibilité aux protéines de hamster (**OBIZUR®**).

Anticorps monoclonal

L'emicizumab est un anticorps monoclonal humanisé bispécifique qui mime l'action du FVIIIa, en se liant au facteur IXa et X pour restaurer sa fonction nécessaire à une hémostase efficace. L'emicizumab n'a pas de relation structurelle ni d'homologie de séquence avec le facteur VIII, ce qui lui permet de ne pas être neutralisé par les inhibiteurs dirigés contre le facteur VIII. Du fait de son mécanisme d'action, la mesure du taux de FVIII ne peut être utilisée pour mesurer l'efficacité biologique du traitement. De par son mode d'action, l'emicizumab ne peut être utilisé que chez les patients atteints d'hémophilie A avec ou sans inhibiteurs, exclusivement en prophylaxie. Il est sans utilité chez les patients atteints d'hémophilie B. Il s'agit du premier traitement non substitutif dans l'hémophilie A.

Recombinant :

- **HEMLIBRA®** (*emicizumab*, ROCHE)

1 • Présentations

Laboratoire	Spécialité	Quantité/flacon (mg)	Volume (mL)	Concentration (mg/mL)	Forme	Solvant et nécessaire fourni
ROCHE	**HEMLIBRA®**	12	0,4	30	Solution prête à l'emploi	Nécessaires fournis dans un kit à part : **Non inclus dans le kit :** compresses, tampons alcoolisés, pansements
		30	1	30		
		60	0,4	150		
		105	0,7			
		150	1			
		300	2	150		

2 • Utilisations thérapeutiques

- L'emicizumab est indiqué en prophylaxie pour prévenir les épisodes hémorragiques
  - ➤ chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) avec inhibiteurs anti-facteur VIII.
  - ➤ chez les patients atteints d'hémophilie A sévère (déficit congénital en facteur VIII, FVIII < 1%) sans inhibiteur anti-facteur VIII.
  - ➤ chez les patients atteints d'hémophilie A une forme modérée (FVIII ≥ 1 % et ≤ 5 %) avec un phénotype hémorragique sévère.

Facteurs de coagulation
Anticorps monoclonal

FACTEURS DE COAGULATION

HEMLIBRA® peut être utilisé dans toutes les tranches d'âge.
Dans cette population de patients forts répondeurs, **HEMLIBRA®** est une alternative aux agents by-passants (**FEIBA®** et **NOVOSEVEN®**), notamment en cas d'échec de l'induction de tolérance immune (ITI), **HEMLIBRA®** n'a pas été évalué chez les patients faibles répondeurs ni chez les patients en cours d'ITI.

- L'emicizumab permet de réduire les saignements spontanés chez l'hémophile A avec ou sans inhibiteur. Il ne traite pas les manifestations hémorragiques : c'est exclusivement un traitement prophylactique.

Remarques

Les hémophiles A traités par **HEMLIBRA®** peuvent développer des manifestations hémorragiques aiguës, le plus souvent traumatiques, ou nécessiter une chirurgie en urgence pouvant imposer le recours à un traitement hémostatique complémentaire (cf. https://mhemo.fr/wp-content/uploads/2019/07/emicizumab-by-MHEMO-GIHP-240619-figures.pdf). Il n'y a en effet pas d'indication à effectuer des injections supplémentaires d'**HEMLIBRA®** dans ces situations.
Ce médicament ne sera donc jamais initié dans un contexte d'urgence.

3 • Posologie

	Hémophile A avec ou sans inhibiteur		
	Schéma n°1	Schéma n°2	Schéma n°3
Dose de charge (semaines 1 à 4 incluse)	3 mg/kg/semaine		
Dose d'entretien (à partir de la semaine 5)	1,5 mg/kg/semaine	3 mg/kg/quinzaine	6 mg/kg/mois

- Le traitement (incluant la prophylaxie) par des agents by-passants (complexe prothrombique activé ou eptacog alfa) doit être interrompu la veille de l'instauration du traitement par emicizumab.
- La prophylaxie par facteur VIII (FVIII) peut être poursuivie durant les 7 à 14 premiers jours de traitement par emicizumab.
- Le volume total d'emicizumab à injecter par voie sous-cutanée est : **Quantité totale (mg) d'emicizumab à administrer / concentration du flacon (mg/mL) = volume total d'emicizumab (mL) à injecter.**
  Des abaques sont disponibles pour définir en fonction de la posologie, les flacons nécessaires afin de perdre le moins de produit possible.

- La demi-vie d'élimination est de 30 jours. La disparition complète des effets liés au médicament ne peut donc être obtenue en théorie qu'après 150 jours environ.
- Aucune adaptation posologique n'est nécessaire (âge, fonction rénale ou hépatique) et la concentration du médicament est stable une fois la phase de plateau atteinte.
- En cas d'oubli ou de retard de dose, la dose oubliée doit être injectée dès que possible, au plus tard la veille de la dose suivante initialement programmée. La dose suivante doit être injectée le jour initialement programmé. Pas de double dose pour compenser une dose oubliée.
- Peu de cas d'immunisation contre ce médicament ont été rapportées. Les patients traités par **HEMLIBRA®** ont *ex vivo* un TCA normal et une génération de thrombine accrue. Le raccourcissement du TCA n'est pas dose-dépendant. Il n'y a pas de relation encore solidement démontrée entre l'augmentation de la génération de thrombine sous **HEMLIBRA®** et l'efficacité clinique.
- Afin de traiter d'éventuels accidents hémorragiques, les patients sous **HEMLIBRA®** ne doivent pas disposer à domicile (sauf cas très particuliers) de **FEIBA®** mais un accès en ambulatoire au rFVIIa (**NovoSeven®**) est possible.

4 • Voie d'administration

- Voie sous cutanée.
- Solution prête à l'emploi.

5 • Conservation et reconstitution

Spécialité	Température de conservation	Péremption
HEMLIBRA®	2 à 8°C	**30 mg/mL** : 30 mois
		150 mg/mL : 3 ans
	≤ 30°C	7 jours*

** Après conservation à température ambiante, les flacons non ouverts peuvent être replacés dans le réfrigérateur. La durée cumulée totale hors du réfrigérateur et à température ambiante ne doit pas dépasser 7 jours.*

- Ne pas congeler, à conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Source : visionnage de TUTOFACCOAG, outil destiné à l'aide éducative des patients et des aidants, disponible sur www.hemophilie-crh.fr/tutofaccoag/

6 • Débit d'administration

- Ne pas administrer plus de 2 mL de solution par site d'injection sous cutané.
- Ne pas mélanger différentes concentrations d'emicizumab (30 mg/mL et 150 mg/mL) dans une même seringue.

Facteurs de coagulation
Anticorps monoclonal

FACTEURS DE COAGULATION

7 • Précautions d'emploi

Pour les patients hémophiles A avec inhibiteur :

- En cas de saignements intercurrents, l'utilisation chez les patients traités par **HEMLIBRA®** de concentrés de complexe prothrombique activé type **FEIBA®** à des doses supérieures à 100 U/kg pendant 24 heures ou plus a été associée à la survenue de Micro-Angiopathies Thrombotiques (MAT) et d'accidents thrombotiques veineux. Aucun cas de thrombose ou de MAT n'a été rapporté jusqu'à présent après administration isolée de facteur VII activé recombinant (eptacog alfa, **NovoSeven®**).
- Le recours au **FEIBA®** doit donc être réservé, sur avis du Centre de Référence ou d'un Centre de Ressources et de Compétences Maladies Hémorragiques, aux situations sans alternative d'efficacité thérapeutique équivalente, et dans ce cas seules des doses réduites seront prescrites.
- Arrêt du traitement par des agents by-passants la veille de l'instauration du traitement par emicizumab.
- **Attention :** l'utilisation d'emicizumab affecte les tests de coagulation (https://mhemo.fr/wp-content/uploads/2019/07/emicizumab-by-MHEMO-GIHP-240619-figures.pdf).

8 • Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

9 • Informations complémentaires

Depuis le 15 juin 2021, un double circuit de dispensation hôpital-ville a été mis en place pour emicizumab (Note ministérielle N° DGOS/PF2/DGS/PP2/DSS/1C/2021/96)

Si un patient souhaite bénéficier d'une dispensation de ce médicament en pharmacie de ville, les étapes suivantes devront être respectées :

- Le patient informe un membre du Centre de Ressources et de Compétences-Maladies Hémorragiques Rares (CRC-MHR) qui le suit, de son souhait de bénéficier d'une dispensation d'emicizumab dans une pharmacie de ville.

Double circuit de dispensation :

- Un membre du CRC-MHR incite le pharmacien d'officine ainsi que les membres de son équipe à suivre la formation e-learning « HEMOPHAR PLUS». Le pharmacien fait la demande de codes d'accès en se connectant sur le site (https://www.hemopharplus-crh.fr) et en renseignant notamment l'adresse mail du CRC-MHR, ainsi que son numéro RPPS.
- Le pharmacien d'officine réalise cette formation. Un certificat attestant le suivi de cette dernière sera adressé au pharmacien et au CRC-MHR.
- Des fiches outils pourront être transmises afin de faciliter le lien entre les membres de l'équipe du CRC-MHR et le pharmacien d'officine telles que les fiches de coordonnées des intervenants et une fiche de liaison explicitant la prescription.

Deux médicaments de thérapie génique (TG) par vectorisation Adéno Virus Associé (AAV) ont obtenu une AMM en 2022, pour le traitement de l'hémophilie A sévère (valoctocogene roxaparvovec) et de l'hémophilie B modérée à sévère (etranacogene dezaparvovec). La TG est un traitement innovant et prometteur. C'est une alternative au traitement conventionnel substitutif par facteur anti hémophilique et aux thérapeutiques non substitutives telle qu'emicizumab pour l'hémophilie A, pour la prophylaxie à long terme des saignements. L'efficacité de cette dernière étant actuellement partiellement couverte, il persiste un besoin médical à disposer d'alternatives au moins aussi efficaces et bien tolérées permettant d'améliorer le pronostic articulaire et de réduire les contraintes liées à une prophylaxie au long cours, en particulier chez l'enfant. Néanmoins, il existe à ce stade des incertitudes quant au maintien de l'efficacité hémostatique à long terme et à la tolérance. Un parcours de soins appelé « Hub and Spoke » est proposé en France avec pour objectif d'assurer la sécurité des patients lors de l'administration et du suivi de la TG, en établissant une coopération optimale entre les centres injecteurs « Hubs » et les centres de traitement de l'hémophilie de proximité « spokes » qui assurent le suivi habituel des patients. Selon ce modèle, tout événement indésirable doit être géré conjointement par les deux centres (hub & spoke), afin d'assurer une prise en charge de pointe, immédiate des patients recevant une thérapie génique.

Principe de la TG : *ce traitement consiste à apporter au patient une séquence d'ADN codant pour une protéine de FVIII ou FIX fonctionnelle grâce à un vecteur d'origine virale. Une seule injection permet l'expression stable de FVIII ou de FIX. Le vecteur le plus souvent employé dans le cadre de l'hémophilie est de type AAV recombinant non intégratif. Ces vecteurs ont un tropisme naturel pour le foie, organe de production du FVIII et FIX.*

Facteurs de coagulation
Thérapie génique de l'hémophilie

FACTEURS DE COAGULATION

Hémophilie A :

- **ROCTAVIAN®** (*valoctocogene roxaparvovec*, BIOMARIN) : n'est pas distribué en France

Hémophilie B :

- **HEMGENIX®** (*etranacogene dezaparvovec*, CSL BEHRING)

1 • Présentations

Laboratoire	Spécialité	Quantité/flacon (mL)	Volume (mL)	Concentration (/mL)	Forme
CSL BEHRING	**HEMGENIX®**	1 x 10^{14} cg*	10	10^{13} cg*	Solution à diluer pour perfusion

** cg : copie génome*

2 • Utilisations thérapeutiques

- Traitement de l'hémophilie B sévère et modérément sévère chez les patients adultes sans antécédents d'inhibiteurs du facteur IX.

3 • Posologie

- Dose unique de 2 x 10^{13} cg/kg de poids corporel correspondant à 2 mL/kg de poids corporel.

4 • Voie d'administration

- Perfusion intraveineuse après dilution avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).

5 • Conservation et reconstitution

Spécialité	Température de conservation	Péremption	Stabilité après décongélation	Stabilité après dilution	Péremption
HEMGENIX®	Avant dilution : 2 à 8°C	24 mois		15 à 25°C	24 h*

** Évaluée uniquement dans des poches de perfusion en copolymère polyéthylène/polypropylène (PE/PP) sans chlorure de vinyle (PVC), avec pour solvant de dilution du NaCl à 0,9 %.*

- Conserver à l'abri de la lumière.

6 • Débit d'administration

- En cas de réaction liée à la perfusion pendant l'administration, le débit de perfusion doit être ralenti ou arrêté pour assurer la bonne tolérance du patient. En cas d'arrêt de la perfusion, celle-ci peut être redémarrée à un débit plus faible une fois la réaction liée à la perfusion résolue.
- Si le débit de perfusion doit être réduit ou si la perfusion doit être arrêtée puis reprise, la solution d'etranacogene dezaparvovec doit être perfusée en respectant la durée de conservation d'etranacogene dezaparvovec dilué, c'est-à-dire dans les 24 heures suivant la préparation de la dose.

Spécialité		Débit	Durée minimale
HEMGENIX®		8 mL/min max.	

7 • Précautions d'emploi

- Le traitement doit être initié sous la supervision d'un médecin expérimenté dans un CRC-MHR validé par la filière MHEMO. Ce médicament doit être préparé et administré selon les recommandations inhérentes aux médicaments de thérapie innovante.
- Une traçabilité sanitaire doit être réalisée.
- Une surveillance de la fonction hépatique doit être réalisée notamment le taux d'ALAT et ASAT et ainsi que le dosage du FVIII.
- Des corticostéroïdes ont été instaurés lorsqu'il y a des des élévations des taux d'ALAT pour atténuer les réactions inflammatoires potentielles et les éventuelles réductions associées de l'expression du facteur VIII.
- En cas de régime hyposodé, tenir compte du taux de sodium :

Spécialité	Volume (mL)	Taux de sodium/flacon
HEMGENIX®	10	35,2 mg

8 • Contre-indications

- Présence d'anticorps anti-AAV5.
- Inhibiteur facteur IX.

La Maladie de Willebrand (MW) est une maladie hémorragique liée à un déficit constitutionnel quantitatif et/ou qualitatif en facteur Willebrand (VWF) entrainant un trouble de l'hémostase primaire et secondaire de la coagulation.
Le facteur Willebrand permet l'adhésion des plaquettes au sous-endothélium, le transport et la stabilité du F VIII. La prévalence de tous les types de maladie de Willebrand confondus est égale à 1 %. Les formes symptomatiques sont plus rares (1 sur 10 000). La prévalence de la maladie de Willebrand de type 3, forme la plus sévère cliniquement, est estimée à 1 pour 1 million d'habitants.
La transmission est autosomique récessive pour le type 3 et autosomique dominante pour le type 1.
Une classification des différentes formes de la maladie existe pour orienter le diagnostic, le traitement et l'information génétique des patients. Les deux sexes sont atteints dans la même proportion, les formes symptomatiques étant plus fréquentes chez les femmes à cause du défi hémostatique que représentent les règles, la grossesse et l'accouchement.

Sources : PNDS 2019.
PNDS Maladie de Willebrand 2021; Maladie de Willebrand de type 3 novembre 2021 - https://mhemo.fr/

Plasmatique :

Facteur Von Willebrand seul :

- **WILFACTIN®** (*Facteur Von Willebrand humain*, LFB BIOMEDICAMENTS)

Facteur Von Willebrand associé au F VIII humain :

- **EQWILATE®** (*Facteur Von Willebrand humain + facteur VIII humain*, OCTAPHARMA)
- **VONCENTO®** (*Facteur Von Willebrand humain + facteur VIII humain*, CSL BEHRING)

Recombinant :

Facteur Von Willebrand seul :

- **VEYVONDI®** (*Vonicog alfa*, TAKEDA)

1 • Présentations

FVW plasmatiques :

Laboratoire	Spécialité	Quantité/ flacon (UI)	Volume (mL)	Concentration (UI/mL)	Ratio FVIIIc/ VWF:RCo (VWF :RCo/ FVIIIc)	Forme	Solvant et nécessaire fourni
OCTAPHARMA	**EQWILATE®**	500 (FVIII) + 500 (FVW)	5	100 (FVIII) + 100 (FVW)	1 (1)	Poudre	Eau PPI + 0,1 % de Polysorbate 80 Dispositif de reconstitution sans aiguille (Nextaro)
		1000 (FVIII) + 1000 (FVW)	10				
CSL BEHRING	**VONCENTO®**	500 (FVIII) + 1200 (FVW)	5	100 (FVIII) + 240 (FVW)	0,4 (2,4)	Poudre	Eau PPI Dispositif de reconstitution sans aiguille (Mix2Vial™)
		1 000 (FVIII) + 2 400 (FVW)	10				
LFB BIOMEDICAMENTS	**WILFACTIN®**	500	5	100	< 0,1 (> 100)	Poudre	Eau PPI Dispositif de reconstitution sans aiguille (Mix2Vial™)
		1 000	10				
		2 000	20				

FVW recombinant :

Laboratoire	Spécialité	Caractéristique	Quantité/flacon Titre nominal (FVW : RCo en UI)	Volume (mL)	Concentration (UI/mL)	Quantité/flacon Intervalle du dosage réel (FVW : RCo en UI)	Forme	Solvant et nécessaire fourni
TAKEDA	**VEYVONDI®**	Cellule CHO	650 (FVW)	5	130 (FVW)	En fonction du lot 450 à 850 UI	Poudre	Eau PPI Dispositif de reconstitution sans aiguille (Mix2Vial™)
			1 300 (FVW)	10		En fonction du lot 900 à 1 700 UI		

Facteurs de coagulation
Facteur von Willebrand

FACTEURS DE COAGULATION

2 • Utilisations thérapeutiques

- **EQWILATE®**, **WILFACTIN®** et **VONCENTO® :** traitement préventif et curatif des hémorragies et en situation chirurgicale dans la maladie de Willebrand quand le traitement seul par la desmopressine (DDVAP) est inefficace ou contre-indiqué.
- **EQWILATE®**, **VONCENTO®** et **WILFACTIN®** ne doivent pas être utilisés dans le traitement de l'hémophilie A.
- **VEYVONDI®** : traitement des hémorragies et des saignements d'origine chirurgicale et prévention des saignements d'origine chirurgicale chez les adultes (âgés de 18 ans et plus) atteints de la maladie de Willebrand lorsque le traitement par la DDAVP seule est inefficace ou n'est pas indiqué.

3 • Posologie

Généralement, l'administration d'une UI/kg de facteur Willebrand augmente le taux plasmatique de VWF:RCo d'environ 0,02 UI/mL (2 %) (pour l'**EQWILATE®** 1,5 à 2 %).
Il convient d'obtenir des concentrations de FVW:RCo > 0,6 UI/mL (60 %) et de FVIII:C > 0,4 UI/mL (40 %).
Les schémas posologiques préconisés pour les différentes spécialités pharmaceutiques sont présentés dans le tableau ci-dessous.

	Spécialité	Prophylaxie	Intervention chirurgicale	Traitement des saignements
Plasmatiques	**EQWILATE®**	20 à 40 UI/kg de FVW:RCo 2 à 3 fois/sem.	Dose et durée fonction de l'état clinique du patient, de la nature et de la sévérité du saignement, et des taux de FVW:RCo et de FVIII:C. administration toutes les 12 à 24 heures.	50 à 80 UI/kg
	VONCENTO®	25 à 40 UI/kg de FVW:RCo 1 à 3 fois/sem.	Dose et durée fonction de l'état clinique du patient, de la nature et de la sévérité du saignement, et des taux de FVW:RCo et de FVIII:C. administration toutes les 12 à 24 heures.	40 à 80 UI/kg de FVW
	WILFACTIN®	40 à 60 UI/kg	Dose et durée fonction de l'état clinique du patient, de la nature et de la sévérité du saignement, et des taux de FVW:RCo et de FVIII:C. administration toutes les 12 à 24 heures.	40 à 80 UI/kg en 1 ou 2 injections pendant 1 ou plusieurs jours

	Spécialité	Prophylaxie	Intervention chirurgicale	Traitement des saignements
Recombinant	**VEYVONDI®**	Pas d'indication	40 à 60 UI/kg 12 à 24 h avant si non urgente puis toutes les 12-24 h	40 à 80 UI/kg puis 40 à 60 UI/kg toutes les 8 à 24 h

4 • Voie d'administration

- Administration par voie intraveineuse.

5 • Conservation et reconstitution

Spécialité	Température de conservation	Péremption		Stabilité après reconstitution	
		2-8°C	8 à 25 °C	Durée max.	T°C
EQWILATE®	2 à 8°C	3 ans	2 mois*	4 h	≤ 25°C
VEYVONDI®	≤ 30°C	3 ans		3 h 24 h	≤ 25°C 2 à 8°C
VONCENTO®	≤ 25°C	3 ans		8 h 24 h	≤ 25°C 2 à 8°C
WILFACTIN®	≤ 25°C	3 ans		24 h	≤ 25°C

** Sans être à nouveau réfrigéré.*

- Reconstitution avec le solvant ou le système de reconstitution fourni (seringue pré-remplie ou autre…) **sans dilution ultérieure**.
- Administration immédiate après reconstitution, en une seule fois.
- Ne pas congeler
- Conserver à l'abri de la lumière
- **VEYVONDI®** : le kit d'administration n'est pas fourni avec le flacon et doit être commandé en supplément.

Source : visionnage de TUTOFACCOAG, outil destiné à l'aide éducative des patients et des aidants, disponible sur www.hemophilie-crh.fr/tutofaccoag/

6 • Débit d'administration

Spécialité	Débit maximum en mL/min
EQWILATE®	2 à 3
VEYVONDI®	4
VONCENTO®	6
WILFACTIN®	4

Facteurs de coagulation
Facteur von Willebrand

FACTEURS DE COAGULATION

7 • Précautions d'emploi

- Les patients atteints de la maladie de Willebrand, en particulier ceux de type 3, peuvent développer des anticorps neutralisants (inhibiteurs) du facteur Willebrand.
- **EQWILATE®**, **VONCENTO®** : pour ces spécialités contenant du FVIII, il existe un risque d'accidents thrombotiques chez les patients présentant des facteurs de risque cliniques ou biologiques.
- **VEYVONDI®** : en première intention, préconisation d'une administration concomitante de FVIII en cas d'hémorragie active ; risque de survenue de réaction d'hypersensibilité, d'accidents thrombotiques avec mise en place d'une thromboprophylaxie chez les patients à risque.
- **WILFACTIN®** : accidents thrombo-emboliques. Il y a un risque de complications thrombo-emboliques chez les patients ayant des facteurs de risque clinique ou biologique connus.

Remarques

Lorsqu'une préparation de facteur Willebrand contenant du FVIII est prescrit, le médecin traitant doit être averti que la poursuite du traitem peut entraîner une augmentation excessive du FVIII:C.
Chez les patients recevant du facteur Willebrand contenant du facteur V le taux plasmatique de FVIII:C doit être surveillé pour éviter son élévati excessive prolongée, ce qui peut potentialiser le risque de complication thrombotiques.

- En cas de régime hyposodé, tenir compte du taux de sodium :

Spécialité	Volume (mL)	Taux de sodium/flacon
EQWILATE®	5	58,7 mg
	10	117,3 mg
VEYVONDI®	5	5,2 mg
	10	10,4 mg
VONCENTO®	5	14,75 mg
	10	29,5 mg
WILFACTIN®	5	3,4 mg
	10	6,9 mg
	20	13,8 mg

8 • Contre-indications

- **EQWILATE®**, **WILFACTIN®** et **VONCENTO®** : hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients.
- **VEYVONDI®** : hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients et réaction allergique connue aux protéines de souris ou de hamster.

Facteur VII

La fréquence du déficit constitutionnel en FVII est d'environ 1/500 000 (beaucoup plus rare pour les formes sévères) dans la population générale caucasienne mais est bien supérieure dans les pays où les mariages consanguins sont traditionnels. La transmission de ce déficit est autosomique récessive. Le tableau clinique est extrêmement variable avec des formes totalement asymptomatiques (30 % des patients) jusqu'à des tableaux extrêmement sévères mettant en jeu le pronostic vital. Le taux de FVII plasmatique n'étant généralement pas corrélé à la sévérité du syndrome hémorragique.

Selon Peyvandi (2012 ; données registre européen des déficits rares hémorragiques), la classification clinique peut être définie selon 3 groupes :

- *Déficit sévère (FVII < 10 %) associé à un saignement majeur (cérébral, gastro-intestinal ou hémarthrose) spontané,*
- *Déficit modéré (FVII 10-20 %) : saignement mineur (3 symptômes hémorragiques sauf ceux définis dans la forme sévère) spontané,*
- *Déficit mineur (FVII > 20 %) : pauci-symptomatique (un ou 2 symptômes sauf ceux définis dans la forme sévère) ou asymptomatique.*

• **IMMUSEVEN®** (*Facteur VII humain*, TAKEDA)
Autorisation Accès Compassionnel

1 • Présentations

Laboratoire	Spécialité	Quantité/flacon (UI)	Volume (mL)	Concentration (UI/mL)	Forme	Solvant et nécessaire fourni
TAKEDA	**IMMUSEVEN®**	600	10	60	Poudre	EPPI Aiguille de transfert, aiguille filtre et prise d'air

2 • Utilisations thérapeutiques

- Déficit constitutionnel isolé en facteur VII.
  - ➤ Traitement des épisodes hémorragiques.
  - ➤ Prophylaxie des épisodes hémorragiques associée à des antécédents hémorragiques et une activité résiduelle de facteur VII-C < 25 % de la valeur normale.

3 • Posologie

- La tendance hémorragique individuelle n'est pas strictement corrélée à l'activité plasmatique du facteur VII établie en laboratoire.
- La dose et la fréquence d'administration doivent être adaptées à la réponse clinique de chaque individu. Les intervalles d'administration sont généralement de 6 à 8 h (demi-vie de 3 à 5 h).
- 1 UI/kg de facteur VII entraine une augmentation d'environ 1,9 % du taux de facteur VII circulant.
- Nombre d'UI à administrer = augmentation souhaitée du taux de F VII (% ou UI/mL) x 0,5 (ou récupération individuelle).

4 • Voie d'administration

- Voie intraveineuse.

5 • Conservation et reconstitution

Spécialité	Température de conservation	Péremption		Stabilité après reconstitution
		2-8°C	Entre 8°C et 25°C	
IMMUSEVEN®	2 à 8°C	3 ans	6 mois*	3 h à T ≤ 25°C

** Sans être à nouveau réfrigéré.*

- Ne pas congeler.
- Conserver à l'abri de la lumière.
- Reconstitution avec le solvant **sans dilution ultérieure**.
- Administration immédiate après reconstitution.

6 • Débit d'administration

- 2 mL/min maximum.

7 • Précautions d'emploi

- Le produit reconstitué contient < 0,20 UI de facteur II/UI de facteur VII, < 0,15 UI de facteur IX/UI de facteur VII et < 0,35 UI de facteur X/UI de facteur VII.

Facteurs de coagulation
Autres facteurs de la coagulation

FACTEURS DE COAGULATION

- Le produit contient de l'héparine sodique : maximun 0,5 UI/UI de facteur VII.
- En cas de régime hyposodé, tenir compte du taux de sodium :

Spécialité	Volume (mL)	Taux de sodium/flacon
IMMUSEVEN®	10	Environ 40 mg

8 • Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Risque élevé de thrombose ou coagulation intravasculaire disséminée.
- Allergie connue à l'héparine ou antécédent de thrombocytopénie induite à l'héparine.

Facteur X

Le déficit en FX ou Facteur Stuart, est une pathologie hémorragique constitutionnelle rare, de transmission autosomique récessive. Son incidence est estimée à 1 pour 1 000 000 d'habitants. Il est principalement observé dans les pays où la consanguinité est élevée. Le phénotype hémorragique est variable : les patients atteints peuvent être a- ou peu symptomatiques ou présenter des symptômes hémorragiques graves menaçant le pronostic fonctionnel et/ou vital dans les déficits sévères. Il existe une corrélation médiocre entre la symptomatologie hémorragique et la sévérité du déficit en FX.
Des manifestations hémorragiques sévères comme une hémorragie intracérébrale ou un saignement du cordon ombilical peuvent survenir dès la période néonatale chez les sujets atteints d'un déficit sévère en FX. Les sujets atteints d'un déficit modéré en FX (FX = 1-5 %) présentent le plus souvent des hémorragies post-traumatiques et/ou postopératoires ; les sujets atteints d'un déficit mineur (FX = 6-10 %) sont habituellement peu symptomatiques et peuvent présenter une tendance ecchymotique ou des ménorragies chez les femmes. Les symptômes les plus fréquemment observés, toute sévérité confondue, sont des saignements cutanéo-muqueux (épistaxis, gingivorragies, hémorragies gastro-intestinales…). Environ 50 % des femmes présentent des ménorragies. Les hémarthroses récurrentes, observées dans les formes sévères du déficit en FX, peuvent provoquer une arthropathie sévère.

Source : PNDS Déficits rares de la coagulation.

• **COAGADEX®** (*Facteur X humain*, CEVIDRA)

1 • Présentations

Labo-ratoire	Spécialité	Quantité/ flacon (UI)	Volume (mL)	Concen-tration (UI/mL)	Forme	Solvant et nécessaire fourni
CEVIDRA	**COAGADEX®**	250	2,5	100	Poudre	EPPI Dispositif de reconstitution sans aiguille Mix2Vial™
		500	5			

Facteurs de coagulation
Autres facteurs de la coagulation

FACTEURS DE COAGULATION

2 • Utilisations thérapeutiques

- Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques
- Prise en charge péri-opératoire des patients atteints d'un déficit congénital en facteur X.
- Toutes les tranches d'âge.

3 • Posologie

- **Il ne faut pas administrer plus de 60 UI/kg/jour.**
- La dose et la fréquence doivent être basées sur la réponse clinique individuelle.
- Chez les adultes et les adolescents âgés d'au moins 12 ans :
  Dose (UI) = poids corporel (kg) x augmentation souhaitée du facteur X (UI/dl ou % de la normale) x 0,5.
- Chez la population pédiatrique (moins de 12 ans) :
  Dose (UI) = poids corporel (kg) x augmentation souhaitée du facteur X (UI/dl ou % de la normale) x 0,6.

Indication	Posologie		Intervalles posologiques
	adultes et adolescents (12 ans et +)	population pédiatrique (- de 12 ans)	
Traitement des épisodes hémorragiques	25 UI/kg dès la survenue du premier signe d'hémorragie ou juste avant le début prévu d'une menstruation	30 UI/ kg dès la survenue du premier signe d'hémorragie	Renouveler injections toutes les 24 heures jusqu'à l'arrêt de l'hémorragie
Prophylaxie secondaire contre une récidive d'hémorragie ou prophylaxie avant une activité physique ou un rendez-vous chez le dentiste	25 UI/kg	30 UI/kg	Renouveler l'injection, si nécessaire
Prophylaxie de routine des épisodes hémorragiques	25 UI/kg deux fois par semaine	40 UI/kg deux fois par semaine	Maintenir un taux minimal de facteur X d'au moins 5 UI/dL. Les doses et les intervalles posologiques doivent être ajustés en fonction de la réponse clinique individuelle
Prise en charge préopératoire	Calculer la dose nécessaire pour augmenter le taux plasmatique de facteur X jusqu'à 70 à 90 UI/dl		
Prise en charge postopératoire	Calculer la dose nécessaire pour maintenir les taux plasmatiques de facteur X à une valeur minimum de 50 UI/dl		Renouveler l'injection jusqu'à ce que le sujet ne présente plus de risque d'hémorragie

4 • Voie d'administration

- Administration par voie intraveineuse stricte.

5 • Conservation et reconstitution

Spécialité	Température de conservation	Péremption	Stabilité après reconstitution	
			Durée max.	T°C
COAGADEX®	≤ 30°C	3 ans	1 heure	≤ 25°C

- Reconstitution avec le solvant sans dilution ultérieure.
- Le flacon doit être amené à température ambiante (≤ 30 °C) avant d'enlever le capuchon du flacon de poudre.
- Administration immédiate après reconstitution, en une seule fois.
- Ne pas congeler.
- Conserver à l'abri de la lumière.

6 • Débit d'administration

Spécialité	Débit conseillé en mL/min	Débit maximum en mL/min
COAGADEX®	10	20

7 • Précautions d'emploi

- Les patients peuvent développer des anticorps neutralisants (inhibiteurs) du facteur X.
- En cas de régime hyposodé, tenir compte du taux de sodium :

Spécialité	Volume (mL)	Taux de sodium/flacon
COAGADEX®	2,5	23 mg
	5	46 mg

8 • Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

Facteurs de coagulation
Autres facteurs de la coagulation

FACTEURS DE COAGULATION

Facteur XI

Le déficit constitutionnel en facteur XI se caractérise par une prévalence entre 1 et 10 cas sur un million avec une transmission autosomique dominante.
Le déficit en FXI, y compris dans les formes sévères, constitue une pathologie modérée de l'hémostase : absence de saignement spontané profond ni d'hémarthrose mais possibilité d'épistaxis spontanés et des ménorragies. Les saignements sont essentiellement provoqués par des traumatismes ou par des gestes invasifs en particulier dans les tissus à haute activité fibrinolytique (ORL, tractus uro-génital, muqueuse digestive …). La symptomatologie hémorragique du déficit en FXI est variable selon les patients et même chez un individu donné dans le temps.
Un déficit avec un taux de FXI < 15 % est la forme la plus à risque hémorragique. Au-delà de 15 %, les signes hémorragiques sont plus rares.

Source : PNDS Déficits Rares 2021.

- **HEMOLEVEN®** (*Facteur XI humain*, LFB BIOMEDICAMENTS)

1 • Présentations

Laboratoire	Spécialité	Quantité/flacon (UI)	Volume (mL)	Concentration (UI/mL)	Forme	Solvant et nécessaire fourni
LFB BIOMEDICAMENTS	**HEMOLEVEN®**	1 000	10	100	Poudre	EPPI Aiguille-filtre, système de transfert du solvant avec évent muni d'un filtre stérilisant (0,22 µm)

2 • Utilisations thérapeutiques

- Déficit congénital sévère en facteur XI de la coagulation :
  - ➤ Traitement curatif : en cas d'accident hémorragique chez un patient dont le déficit est connu ou révélé lors d'un bilan d'hémostase,
  - ➤ Traitement préventif : en cas d'intervention chirurgicale majeure, en particulier lorsqu'une surcharge volémique ne peut être tolérée par le patient.

3 • Posologie

- L'injection d'1 unité par kg de facteur XI entraine une augmentation de 1,5 à 2,5 % de facteur XI circulant.
  Nombre d'UI à administrer = Augmentation souhaitée du taux de FXI (%) (U/dl) x Poids (kg) x 0,5* ou augmentation du pourcentage souhaité x 0,5 U/kg

* Inverse du taux de récupération observé.

- Les accidents hémorragiques post-traumatiques nécessitent rarement de traitement substitutif. Traitement par acide tranexamique seul en cas de saignement de faible abondance (saignement impliquant des tissus à haute activité fibrinolytique).
- En cas de saignement profond et/ou grave, un traitement par FXI plasmatique ou par PFC est à envisager. En cas d'utilisation d'**HEMOLEVEN®**, l'association avec l'acide tranexamique est à éviter à cause du risque de thrombose et doit être réservé aux patients n'ayant pas de risque vasculaire associé.
- Du fait des risques thrombotiques, de faibles doses d'**HEMOLEVEN®** (10-15 UI/kg) sont préconisées sans dépasser une dose supérieure à 30 UI/kg (taux circulant de 30 à 40 %). Le traitement est habituellement renouvelé toutes les 48 heures, en raison de la longue demi-vie d'**HEMOLEVEN®** (30 à 60 heures) et en tenant compte du taux résiduel de facteur XI.
- L'utilisation d'**HEMOLEVEN®** est préconisée dans la prévention des saignements dans certaines chirurgies chez les patients présentant un déficit sévère ou en traitement lors de complications hémorragiques mais la balance bénéfice/risque, hémorragie/thrombose doit être toujours soigneusement évaluée avant utilisation.

4 • Voie d'administration

- Administration par voie intraveineuse stricte.

5 • Conservation et reconstitution

Spécialité	Température de conservation	Péremption	Stabilité après reconstitution	
			Durée max.	T°C
HEMOLEVEN®	2°C à 8°C	2 ans	24 h	≤ 25°C

- Reconstitution avec le solvant ou le système de reconstitution fourni (seringue pré-remplie ou autre…) **sans dilution ultérieure**.
- Administration immédiate après reconstitution, en une seule fois.
- Ne pas congeler.
- Conserver à l'abri de la lumière.

Facteurs de coagulation
Autres facteurs de la coagulation

FACTEURS DE COAGULATION

6 • Débit d'administration

- 4 mL/min maximum.

7 • Précautions d'emploi

- Recherche des premiers signes d'une éventuelle CIVD.
- Prévention des complications thrombo-emboliques.
- En cas de régime hyposodé, tenir compte du taux de sodium :

Spécialité	Volume (mL)	Taux de sodium/flacon
HEMOLEVEN®	10	48 mg

8 • Contre-indications

- Allergie connue à l'un des constituants de la préparation.
- Hypersensibilité à l'héparine ou à ses dérivés incluant les HBPM (Héparine de Bas Poids Moléculaire).
- Antécédent de thrombopénie induite par l'héparine (ou TIH) grave de type II.

Facteur XIII

Le déficit en FXIII représente en France 6 % des déficits rares, la prévalence dans le monde étant de l'ordre de 1 pour 2 millions d'habitants. Le mode de transmission est autosomique récessif. Le FXIII ou Facteur stabilisateur de la Fibrine est une protéine intracellulaire et circulante dont le rôle est d'une part d'augmenter la résistance du caillot à la toute fin de la cascade de la coagulation et d'autre part, un rôle dans l'angiogenèse et le maintien de la grossesse.
Dans le plasma, le FXIII circule sous la forme d'une pro-glutaminase tétramèrique composée de 2 sous unités A (FXIII-A2) et de 2 sous unités B (FXIII-B2). Le déficit congénital en FXIII peut toucher la sous-unité FXIII-A ou la FXIII-B. L'International Society for Thrombosis and Haemostasis (ISTH) a proposé une classification en fonction du type de déficit : déficit en FXIII-A quantitatif (type 1) ou qualitatif (type 2) ; déficit en FXIII- B, uniquement quantitatif (souvent présentation clinique moins sévère). Pour un taux supérieur à 10 %, il n'existe habituellement pas de manifestations hémorragiques sévères.

Source : PNDS Déficits Rares 2021.

Plasmatique :

- **FIBROGAMMIN®** (*Facteur XIII humain*, CSL BEHRING)

Recombinant :

- **NOVOTHIRTEEN®** (*Catridécacog,* NOVO NORDISK)

1 • Présentations

Labo-ratoire	Spécialité	Quantité/ flacon (UI)	Volume (mL)	Concen-tration (UI/mL)	Forme	Solvant et nécessaire fourni
CSL BEHRING	**FIBROGAMMIN®**	250	4	62,5	Poudre	EPPI Aiguille de transfert, aiguille-filtre et prise d'air
		1 250	20			
NOVO NORDISK	**NOVOTHIRTEEN®**	2 500	3	833	Poudre	EPPI Adaptateur pour flacon

Facteurs de coagulation
Autres facteurs de la coagulation

FACTEURS DE COAGULATION

2 • Utilisations thérapeutiques

FIBROGAMMIN® :

- Déficit congénital en facteur XIII
  - ➤ traitement prophylactique,
  - ➤ traitement péri-opératoire des hémorragies chirurgicales.

NOVOTHIRTEEN® :

- Prophylaxie à long terme des hémorragies chez les patients présentant un déficit congénital en sous unité A du FXIII
- Traitement des épisodes hémorragiques spontanés en prophylaxie régulière.

3 • Posologie

FIBROGAMMIN® :

- La quantité à administrer et la fréquence d'administration doivent toujours être déterminées en fonction de l'efficacité clinique chez chaque individu
- Prophylaxie : dose initiale 40 UI/kg. Doses ultérieures guidées par le plus bas niveau de l'activité en facteur XIII, avec une administration tous les 28 jours (4 semaines) pour maintenir un niveau bas d'activité en FXIII d'environ 5 à 20 %. Les ajustements posologiques recommandés sont de ± 5 UI/kg

Exemple d'ajustements de la dose à l'aide du test standard d'activité Berichrom FXIII :

Niveau d'activité du facteur XIII (%)	Ajustement de posologie
Niveau < 5 %	Augmentation de 5 UI/ kg
Niveau entre 5 % et 20 %	Pas d'ajustement
2 mesures > 20 %	Diminution de 5 UI/kg
1 mesure > 25 %	Diminution de 5 UI/kg

- Prophylaxie avant intervention chirurgicale : après la dernière dose prophylactique de routine du patient, si une intervention chirurgicale est prévue :
- Entre 21 et 28 jours plus tard : dose prophylactique immédiatement avant la chirurgie et la dose prophylactique suivante 28 jours plus tard.
- Entre 8 et 21 jours plus tard : une dose supplémentaire (totale ou partielle) peut être administrée avant la chirurgie. La dose doit être fondée sur le niveau d'activité en FXIII du patient, de son état clinique et doit être ajusté en fonction de la demi-vie de **FIBROGAMMIN®**.
- Dans les 7 jours suivant la dernière dose : une administration supplémentaire peut ne pas être nécessaire.

Dans le cas d'une intervention chirurgicale majeure et d'hémorragies graves, le but est d'obtenir des taux proches des valeurs normales (70 % à 140 %).

NOVOTHIRTEEN® :

Dose recommandée pour les patients pesant au moins 24 kg :

- Prophylaxie : 35 UI/kg une fois par mois (tous les 28 jours ± 2 jours)
- Traitement des hémorragies : 35 UI/kg

Le volume de la dose peut être calculé à l'aide de la formule suivante :
Volume = 0,042 x poids corporel du patient (kg)
Un ajustement de la dose peut être nécessaire si la prévention des hémorragies n'est pas correctement couverte par la dose recommandée de 35 UI/kg/mois, en fonction des niveaux d'activité du FXIII. Il est recommandé de surveiller les niveaux d'activité de **NOVOTHIRTEEN®** à l'aide d'un test standard de l'activité du FXIII.

Pour les patients pesant moins de 24 kg :

- Dilution de la solution reconstituée de **NOVOTHIRTEEN®** avec 6 ml de chlorure de sodium 0,9 %, solution injectable. Le volume de la dose pour les jeunes enfants peut ainsi être calculé à l'aide de la formule suivante : Volume de la dose en ml = 0,117 x poids corporel en kilogrammes

4 • Voie d'administration

- Administration par voie intraveineuse.

5 • Conservation et reconstitution

Spécialité	Température de conservation	Péremption	Stabilité après reconstitution	
			Durée max.	T°C
FIBROGAMMIN®	2°C à 8°C	3 ans	24 h	≤ 25°C
NOVOTHIRTEEN®	2°C à 8°C	2 ans	Utilisation immédiate	

- Reconstitution avec le solvant ou le système de reconstitution fourni (seringue pré-remplie ou autre…) **sans dilution ultérieure**.
- Administration immédiate après reconstitution, en une seule fois.
- Ne pas congeler.
- Conserver à l'abri de la lumière.

6 • Débit d'administration

Spécialité	Débit maximum en mL/min
FIBROGAMMIN®	4
NOVOTHIRTEEN®	2

7 • Précautions d'emploi

- Des dosages du facteur XIII peuvent être indiqués pour s'assurer que les taux souhaités sont atteints.

Facteurs de coagulation
Autres facteurs de la coagulation

FACTEURS DE COAGULATION

- Le traitement par **NOVOTHIRTEEN®** est inefficace dans le cadre d'un traitement prophylactique mensuel des hémorragies chez les patients présentant un déficit congénital en FXIII-B
- Risque potentiel de complications thromboemboliques
- Insuffisance hépatique : le traitement par **NOVOTHIRTEEN®** chez les patients présentant une insuffisance hépatique n'a pas été étudié. Il est possible que **NOVOTHIRTEEN®** soit inefficace chez les patients présentant une insuffisance hépatique suffisamment grave pour entraîner la diminution des taux de FXIII-B. Les niveaux d'activité du FXIII doivent être surveillés chez ces patients.
- Sujets âgés et insuffisance rénale : peu de données cliniques
- En cas de régime hyposodé, tenir compte du taux de sodium :

Spécialité	Volume (mL)	Taux de sodium/flacon
FIBROGAMMIN®	4	11,12 à 17,44 mg
	20	55,6 à 87,2 mg
NOVOTHIRTEEN®	3	1 mmol de sodium (23 mg) par injection

- **FIBROGAMMIN®** contient 24 mg de glucose/250 UI.

8 • Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

Fibrinogène

Le fibrinogène intervient dans la dernière étape de la coagulation comme précurseur soluble de la fibrine. Il participe ainsi au processus hémostatique ; il est d'autre part indispensable à l'agrégation plaquettaire. L'administration de fibrinogène humain peut corriger temporairement un défaut de coagulation chez les patients porteurs d'un déficit en fibrinogène : dans des hypofibrinogénémies sévères acquises, et des hypo-, dys- et afibrinogénémies congénitales.
Le déficit constitutionnel en fibrinogène se caractérise par une prévalence de 1 pour 1 million d'habitants et une transmission autosomique récessive pour les formes afibrinogénémiques. Pour les formes avec hypofibrinogénémie avec hémorragie du cordon ombilical, la transmission est autosomique dominante. La symptomatologie clinique est variable en fonction du taux de fibrinogène. Les hypofibrinogénémies acquises peuvent survenir dans des situations d'hémorragies massives ou d'altération de la synthèse hépatique du fibrinogène.

- **CLOTTAFACT®** (*Fibrinogène humain*, LFB BIOMEDICAMENTS)
- **FIBRYGA®** (*Fibrinogène humain*, OCTAPHARMA)
- **RIASTAP®** (*Fibrinogène humain*, CSL BEHRING)

1 • Présentations

Laboratoire	Spécialité	Qté/ flacon (g)	Volume (mL)	Concen-tration (mg/ mL)	Forme	Solvant et nécessaire fourni	Solvant et nécessaire NON fourni
LFB BIOMEDICAMENTS	**CLOTTAFACT®**	1,5	100	15	Poudre	EPPI Système de transfert muni d'un évent à filtre stérilisant	-
OCTAPHARMA	**FIBRYGA®**	1	50	20	Poudre	EPPI Dispositif de transfert Nextaro®	-
CSL BEHRING	**RIASTAP®**	1	50	20	Poudre	Filtre seringue Pall® Dispositif de prélèvement Mini-Spike®	EPPI

Facteurs de coagulation
Autres facteurs de la coagulation

FACTEURS DE COAGULATION

2 • Utilisations thérapeutiques

- Déficits constitutionnels :
  Hypo-, dys- ou afibrinogénémie constitutionnelle, chez les patients présentant une hémorragie spontanée ou post-traumatique ou en cas de chirurgie.
- Déficits acquis* :
  En tant que traitement complémentaire dans la prise en charge d'une hémorragie sévère incontrôlée dans le cadre d'une hypofibrinogénémie acquise telle que :
  - ➤ Augmentation de la consommation du fibrinogène associée à un saignement incontrôlé menaçant le pronostic vital dans les complications obstétricales, en situation chirurgicale ou en traumatologie.
  - ➤ Altération de la synthèse hépatique du fibrinogène en cas d'insuffisance hépatique sévère ou secondaire à un traitement par la L-Asparaginase.

* RIASTAP® : uniquement en cas de pénurie selon recommandation ANSM

3 • Posologie

- Déficits constitutionnels :
  - ➤ Traitement instauré sous surveillance d'un médecin expérimenté dans le traitement des troubles de la coagulation.
  - ➤ Objectif de la 1ère injection : obtenir un taux de 1 g/L de fibrinogène plasmatique. Les taux cibles ultérieurs, les doses, la fréquence des injections et la durée du traitement sont adaptés à l'évolution clinique et biologique.
  - ➤ Formule de calcul pour la dose initiale : elle dépend des concentrations cibles et mesurées, du poids du patient et du taux de récupération. Elle diffère, entre les 3 spécialités **CLOTTAFACT®**, **FIBRYGA®** et **RIASTAP®**, chez l'adulte et chez l'enfant (se reporter au RCP de la spécialité à injecter).

- Déficits acquis :
  - ➤ Adultes : généralement, une dose initiale de **1 à 2 g** est administrée, et éventuellement répétée. Dans les hémorragies aiguës sévères obstétricales, des quantités plus importantes de fibrinogène **(4 à 8 g)** peuvent être nécessaires.
  - ➤ Enfants : la posologie doit être déterminée en fonction du poids corporel et de la situation clinique (0,02 à 0,03 g/kg).

4 • Voie d'administration

- Administration par voie intraveineuse.

5 • Conservation et reconstitution

Spécialité	Température de conservation	Péremption	Stabilité après reconstitution	
			Durée max.	T°C
CLOTTAFACT®	≤ 25°C	3 ans	6 h	≤ 25°C
FIBRYGA®	≤ 25°C	2 ans	24 h	≤ 25°C
RIASTAP®	≤ 25°C	3 ans	8 h	≤ 25°C

- Ne pas congeler. Conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Reconstitution

CLOTTAFACT® :
- Au moment de la reconstitution, veiller à ce que le biseau soit toujours immergé dans le solvant pour éviter un cassage précoce du vide.
- La solution reconstituée présente une opalescence plus ou moins prononcée.

FIBRYGA® :
- A reconstituer avec 50 mL d'eau PPI.
- Dispositif de transfert Nextaro® et filtre à particule 17 µm fournis.

RIASTAP® :
- La solution reconstituée est incolore à jaunâtre, claire à opalescente.
- A reconstituer avec 50 mL d'eau PPI **non fournie**.
- Dispositif de transfert filtre seringue Pall®, dispositif de prélèvement Mini-Spike®.
- Pas de nécessité d'un filtre à particule : le produit est filtré à travers un filtre de 0,2 µm durant le processus de fabrication et, par conséquent, aucune particule d'une taille supérieure à ce diamètre n'est à prévoir. Ainsi, si le produit est reconstitué conformément aux recommandations du RCP, il n'est pas nécessaire de le filtrer à nouveau (source ANSM).

Facteurs de coagulation
Autres facteurs de la coagulation

FACTEURS DE COAGULATION

L'ANSM et PERMEDES ont élaboré un guide pratique à destination des professionnels de santé qui ont recours aux spécialités à base de fibrinogène humain*. Ce guide a été conçu durant des périodes de difficultés d'approvisionnement et de ruptures de stock répétées qui se sont succédées en France depuis début 2018 pour ces médicaments d'intérêt thérapeutique majeur.
*Guide de bon usage des spécialités à base de fibrinogène humain en France – Conservation, reconstitution, administration (mise à jour 26/11/2024) https://ansm.sante.fr/uploads/2024/11/26/20241126-fibrinogene-guide-comparatif.pdf

6 • Débit d'administration

Administration immédiate en une seule fois, par injection ou perfusion intraveineuse.

Spécialité	Débit maximum en mL/min
CLOTTAFACT®	4 20 dans les hémorragies sévères
FIBRYGA®	5 10 pour les hémorragies sévères
RIASTAP®	5

7 • Précautions d'emploi

- La surveillance du taux de fibrinogène circulant peut être indiquée.
  - ➤ Prévention du risque potentiel de thrombose évalué en fonction des antécédents du patient, de la pathologie à traiter et du bénéfice attendu.
- En cas de régime hyposodé, tenir compte du taux de sodium :

Spécialité	Volume (mL)	Taux de sodium/flacon
CLOTTAFACT®	100	69 mg
FIBRYGA®	50	jusqu'à 132 mg
RIASTAP®	50	jusqu'à 164 mg

8 • Contre-indications

- Allergie connue à l'un des constituants de la préparation.

Les CCP : concentrés de complexes prothrombiques (anciennement PPSB)

Facteurs de coagulation IX, II, VII et X en association

- **CONFIDEX®** (CSL BEHRING)
- **OCTAPLEX®** (OCTAPHARMA)

1 • Présentations

Laboratoire	Spécialité	Quantité/flacon (UI)	Volume (mL)	Concentration (UI/mL de FIX)	Forme	Solvant et nécessaire fourni
CSL BEHRING	**CONFIDEX®**	250	10	25	Poudre	EPPI Dispositif de reconstitution sans aiguille Mix2Vial™
		500	20			
		1 000	40			
OCTAPHARMA	**OCTAPLEX®**	500	20	25	Poudre	EPPI Dispositif de reconstitution sans aiguille Nextaro
		1 000	40			

2 • Utilisations thérapeutiques

Recommandations professionnelles de l'HAS : Prise en charge des surdosages en AVK, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par AVK en ville et en milieu hospitalier (Avril 2008).

- **Traitement** des saignements et **prophylaxie** péri-opératoire des **accidents hémorragiques** lors d'un **déficit acquis en facteurs de coagulation du complexe prothrombique**, comme le déficit induit par un traitement par antivitamines K, ou en cas de surdosage en antivitamines K quand une correction urgente du déficit est requise.
- **Traitement** des saignements et **prophylaxie** péri-opératoire des **accidents hémorragiques** lors d'un **déficit congénital de l'un des facteurs vitamine K dépendants**, lorsqu'aucun facteur de coagulation spécifique de haute pureté n'est pas disponible.
- **Traitement des hémorragies menaçant le pronostic vital ou en cas de chirurgie urgente** des patients traités par anticoagulants oraux directs

Facteurs de coagulation
Autres facteurs de la coagulation

FACTEURS DE COAGULATION

(AOD), en suivant les recommandations du Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire (GIHP), indication hors AMM :

- ➤ Dabigatran : uniquement en cas d'indisponibilité d'idarucizumab (PRAXBIND®), antidote spécifique.
- ➤ Anti-Xa (rivaroxaban et apixaban). L'antidote spécifique andexanet alfa (ONDEXXYA®) dispose d'une AMM européenne (2019) mais n'est **actuellement pas commercialisé en France**.

**Steib A. 2016.*

3 • Posologie

- Dans les déficits constitutionnels en facteur II et X :
  - ➤ 1 UI de facteur II ou de facteur X par kg de poids corporel élève l'activité plasmatique du facteur II ou X de respectivement 2 et 1,7 %.
- Dans les déficits acquis :

Les posologies sont calculées sur la base des concentrations de facteur IX en raison de sa demi-vie relativement courte et de son faible rendement après perfusion comparativement aux autres facteurs de coagulation présents dans le concentré de complexe prothrombique.
La dose nécessaire dépend de l'INR déterminé avant le traitement et de l'INR cible. Les tableaux suivants donnent des doses approximatives (mL de produit reconstitué/kg de poids corporel et/ou UI de FIX/kg de poids corporel) dans le cadre de la correction de l'INR en fonction de l'INR initial.
Le taux de récupération plasmatique et la durée de l'effet pouvant varier, le suivi de l'INR durant le traitement est obligatoire.

Si l'INR est indisponible, suivre les recommandations de la HAS, soit une administration de 25 UI/kg de poids corporel ;
Si l'INR est disponible suivre les recommandations ci-dessous :

CONFIDEX®
Posologie recommandée pour obtenir un **INR cible ≤ 1,3**.

INR initial	Dose approximative* en UI/kg de poids corporel	Dose approximative* en mL/kg de poids corporel
2,0-3,9	25	1
4,0-6,0	35	1,4
> 6,0	50	2

* Une dose unique ne doit pas dépasser 5 000 UI soit 200 mL.

Il est admis qu'une concentration plasmatique moyenne de facteur IX ≥ 30 % suffit pour obtenir un INR ≤ 2,1 et ≥ 60 % pour obtenir un INR ≤ 1,5.

OCTAPLEX®
La dose nécessaire dépend de l'INR déterminé avant le traitement et du poids corporel. Le tableau suivant donne les doses à administrer (UI/kg de poids corporel).

INR initial	2 à < 4	4 à 6	> 6
Dose d'**OCTAPLEX®** (unités de facteur IX/kg de poids corporel	25	35	50

- La correction de la diminution de l'hémostase induite par les anti-vitamines K dure environ 6 à 8 heures. Toutefois, les effets de la vitamine K, si elle est administrée simultanément, sont habituellement obtenus en 4 à 6 heures. Aussi, un traitement répété par le complexe prothrombique humain n'est généralement pas nécessaire lorsque la vitamine K est administrée. Comme ces recommandations sont empiriques et que le taux de récupération et la durée de l'effet peuvent varier, le suivi de l'INR durant le traitement est obligatoire.
- **Traitement** des **hémorragies menaçant le pronostic vital** ou en cas de **chirurgie urgente** des patients traités par anticoagulants oraux directs selon les recommandations du Groupe d'intérêt de l'Hémostase Périopératoire : **50 UI/kg** en cas de prise de dabigatran en cas d'indisponibilité d'idarucizumab (**PRAXBIND®**) ou d' anti Xa (rivaroxaban et apixaban) (situation hors AMM)

** Steib A. 2016.*

4 • Voie d'administration

- Administration par voie intraveineuse stricte.

5 • Conservation et reconstitution

Spécialité	Température de conservation	Péremption	Stabilité après reconstitution	
			Durée max.	T°C
CONFIDEX®	≤ 25°C	3 ans	24 h	25°C
OCTAPLEX®	≤ 25°C	3 ans	8 h	25°C

- À l'abri de la lumière. Ne pas congeler.
- **Administration immédiate après reconstitution, en une seule fois.**

Source : visionnage de TUTOFACCOAG, outil destiné à l'aide éducative des patients et des aidants, disponible sur www.hemophilie-crh.fr/tutofaccoag/

Facteurs de coagulation
Autres facteurs de la coagulation

FACTEURS DE COAGULATION

6 • Débit d'administration

Spécialité	Débit maximum en mL/min
CONFIDEX®	8
OCTAPLEX®	initial 1 puis 2 à 3

7 • Précautions d'emploi

- Risque potentiel de complications thrombo-emboliques en cas de surdosage :
  - ➤ surveillance clinique et biologique chez les patients à risque, contrôle de l'INR et surtout du TP dans la demi-heure qui suit l'administration.
  - ➤ contrôler les tests d'hémostase 6 à 8 heures après la dernière administration.
- En cas de régime hyposodé tenir compte du taux de sodium :

Spécialité	Volume (mL)	Taux de sodium/flacon
CONFIDEX®	10	34,3 mg
	20	68,6 mg
	40	137,2 mg
OCTAPLEX®	20	75-125 mg
	40	150-250 mg

8 • Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des constituants de la préparation.

CONFIDEX® :
- Antécédents de thrombocytopénie induite par l'héparine.

OCTAPLEX® :
- Allergie connue à l'héparine ou antécédents de thrombocytopénie induite par l'héparine.
- Déficit en IgA avec Ac connus contre IgA

Antithrombine

L'antithrombine est un inhibiteur physiologique majeur de la coagulation sanguine. Elle exerce un effet d'inhibition sur l'activité de nombreux facteurs de la coagulation. Sa présence est indispensable à l'activité anticoagulante de l'héparine. Elle est utilisée dans le traitement de déficits acquis sévères et de déficits constitutionnels. Le déficit constitutionnel en antithrombine se caractérise par une prévalence estimée entre 1/500 et 1/5000 dans la population générale et une transmission sur le mode autosomique dominant. Les manifestations cliniques et le risque accru thromboembolique liés au déficit en antithrombine sont variables en fonction du type de déficit.

- **ACLOTINE®** (*Antithrombine humaine,* LFB BIOMEDICAMENTS)
- **ATENATIV®** (*Antithrombine humaine,* OCTAPHARMA)

1 • Présentation

Laboratoire	Spécialité	Quantité/flacon (UI)	Volume (mL)	Concentration (UI/mL)	Forme	Solvant et nécessaire fournis
LFB BIOMEDICAMENTS	**ACLOTINE®**	500	5	100	Poudre	EPPI Système de transfert du solvant avec évent muni d'un filtre stérilisant (0,22 µm), aiguille-filtre
		1 000	10			
OCTAPHARMA	**ATENATIV®**	500	10	50	Poudre	EPPI
		1 000	20			

2 • Utilisations thérapeutiques

- Déficits constitutionnels (**ACLOTINE®**, **ATENATIV®**) :
  - ➤ prévention des thromboses veineuses et accidents thrombo-emboliques, en cas de situations cliniques à risques élevés, en association avec de l'héparine, si indiquée.
  - ➤ prévention de la progression d'une thrombose veineuse profonde et d'une thromboembolie en association avec de l'héparine, comme indiqué.

Inhibiteurs de la coagulation
Concentrés d'inhibiteurs de la coagulation

INHIBITEURS DE LA COAGULATION

- Déficits acquis sévères (< 60 % en antithrombine)

ACLOTINE® :
- ➤ prévention des thromboses veineuses, notamment en cas d'héparino-résistance en chirurgie cardiaque per CEC ou ECMO, dans le traitement par L-asparaginase, ou associé au syndrome néphrotique chez l'enfant ;
- ➤ traitement des accidents thrombo-emboliques, notamment dans des contextes de CIVD.

ATENATIV® :
- ➤ déficits acquis sévères en antithrombine (< 60 %) chez le patient adulte.

3 • Posologie

1 UI d'antithrombine est équivalente à la quantité d'antithrombine présente dans 1 mL de plasma humain normal. Le taux normal est en moyenne de 100 %. 1 UI/kg d'antithrombine augmente le taux circulant d'antithrombine de 2 % dans les déficits constitutionnels, en dehors d'une période de thrombose. Un taux circulant d'antithrombine d'au moins 70 % doit être maintenu pendant toute la durée du traitement. **A titre indicatif :**

- Déficits constitutionnels :
  - ➤ prophylaxie : 30 à 50 UI/kg, en cas de situation à risque thrombo-embolique élevé (grossesse, chirurgie) (**ACLOTINE®**),
  - ➤ curatif : 40 à 50 UI/kg tous les jours ou tous les 2 jours selon l'évolution clinique et biologique (**ACLOTINE®**).
  - ➤ Nombre d'unités à administrer =
    - **ACLOTINE®** Poids corporel (kg) x (taux cible-activité réelle de l'antithrombine [%]) **x 0,5**.
    - **ATENATIV®** poids corporel (kg) x (taux cible-activité réelle de l'antithrombine [%]) **x 1**.
- Déficit acquis sévère (< 60 %) :
  - ➤ curatif : dose initiale de 40 à 50 UI/kg voire 100 UI/kg, notamment en cas de CIVD.

Dans tous les cas, les doses, la fréquence des injections et la durée du traitement sont adaptés à l'évolution clinique et biologique.

4 • Voie d'administration

- Administration par voie intraveineuse stricte.

5 • Conservation et reconstitution

Spécialité	Température de conservation	Péremption	Stabilité physico-chimique après reconstitution	
			Durée max.	T°C
ACLOTINE®	≤ 25°C à l'abri de la lumière	3 ans	Utilisation immédiate	
ATENATIV®	2°C à 8°C ≤ 25°C	3 ans 1 mois*	12 h	entre +15°C et +25°C

* sans être placé à nouveau au réfrigérateur pendant cette période.

- Ne pas congeler. Conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.
- La solution reconstituée peut être légèrement opalescente.
  Ne pas utiliser une solution trouble ou présentant un dépôt.
  ATENATIV® : après reconstitution, la solution peut être mélangée avec une solution de NaCl 0,9 % ou une solution de glucose 5 % pour perfusion.

6 • Débit d'administration

Après reconstitution, administration en une seule fois, en IV lente.
- **ACLOTINE® :** 4 mL/min maximum.
- **ATENATIV® :** 1 mL/min, 6 mL/min maximum (300 UI/min maximum pour les adultes).

7 • Précautions d'emploi

- Prise en charge par un spécialiste de l'hémostase avec une surveillance particulière concernant :
  - ➤ l'administration simultanée d'héparine et d'antithrombine à un patient qui présente un risque d'hémorragie accru doit faire l'objet d'une surveillance clinique et biologique ;
  - ➤ les doses ultérieures, la fréquence des injections et la durée du traitement seront adaptées à l'état clinique et au suivi biologique.

8 • Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des constituants de la préparation.

Protéine C

La protéine C est un inhibiteur physiologique de la coagulation sanguine. Activée par la thrombine au niveau de l'endothélium vasculaire et associée à son cofacteur, la protéine S, elle stimule l'inactivation protéolytique de plusieurs facteurs de la coagulation. Elle est utilisée en traitement substitutif de déficits constitutionnels sévères, exceptionnels, qui s'accompagnent de thromboses veineuses profondes.
Ce traitement peut constituer une urgence chez le nouveau-né porteur d'un purpura fulminans ou de thromboses veineuses.

- **CEPROTIN®** (*Proteine C humaine,* TAKEDA)
- **PROTEXEL®** (*Proteine C humaine,* LFB BIOMEDICAMENTS)

1 • Présentation

Laboratoire	Spécialité	Quantité/flacon (UI)	Volume (mL)	Concentration (UI/mL)	Forme	Solvant et nécessaire fourni
TAKEDA	**CEPROTIN®**	500	5	100	Poudre	EPPI + aiguille de transfert + aiguille filtre
		1 000	10	100		
LFB BIOMEDICAMENTS	**PROTEXEL®**	500	10	50	Poudre	EPPI Dispositif de reconstitution sans aiguille Mix2Vial™

2 • Utilisations thérapeutiques

- Déficits constitutionnels sévères en protéine C, homozygotes ou hétérozygotes composites du nouveau-né responsables d'une thrombose veineuse sévère et massive et de l'adulte lors du relais héparine/antivitamine K pour éviter la nécrose cutanée.
- Prévention de la thrombose chez l'hétérozygote lors d'interventions chirurgicales et de césariennes, en cas d'inefficacité ou de contre-indication du traitement héparine/antivitamine K.
- **CEPROTIN® :**
  prophylaxie à long terme des purpura fulminans, nécroses cutanées induites par la coumarine et des événements thrombotiques veineux chez les patients avec un déficit congénital sévère en protéine C.

3 • Posologie

- **PROTEXEL® :**
  Déficits constitutionnels sévères :
  - ➤ phase aiguë (*purpura fulminans* néonatal) : 240 UI/kg/j en 4 fois ;
  - ➤ épisodes thrombotiques : 100 UI/kg/j (en 1 à 2 doses) ;
  - ➤ traitement préventif : 100 UI/kg/j 1 à 3 fois/semaine.

  Prévention de la thrombose : 50 à 100 UI/kg/j (en 1 à 2 fois).
- **CEPROTIN® :**
  Épisodes aigus et prophylaxie à court terme : dose initiale de 60 à 80 UI/kg.
  Prophylaxie à long terme : 45 à 65 UI/kg toutes les 12 heures.
  Dans cas exceptionnel : perfusion sous cutanée de 250 à 350 UI/kg.
- La posologie est adaptée à l'évolution biologique (mesure de l'activité de la protéine C...).

4 • Voie d'administration

- Administration par voie intraveineuse.
- Exceptionnellement en sous cutané chez les patients sans accès veineux.

5 • Conservation et reconstitution

Spécialité	Température de conservation	Péremption	Stabilité après reconstitution
CEPROTIN®	2 à 8°C	3 ans	Administration immédiate
PROTEXEL®	2 à 8°C	2 ans	Administration immédiate

- Ne pas congeler. Conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

6 • Débit d'administration

200 UI/min maximum :
- **CEPROTIN® :** 2 mL/min maximum
  Enfants < 10 kg : 0,2 mL/kg/min maximum
- **PROTEXEL® :** 4 mL/min maximum

7 • Précautions d'emploi

- Il est recommandé que les patients recevant régulièrement une préparation de protéine C humaine soient correctement vaccinés contre l'hépatite A et l'hépatite B.
- Prise en charge par un spécialiste de l'hémostase.

Inhibiteurs de la coagulation
Concentrés d'inhibiteurs de la coagulation

8 • Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des constituants de la préparation.

INHIBITEURS DE LA COAGULATION

Inhibiteurs de la C1 estérase

L'angiœdème héréditaire (AOH) est une maladie génétique rare liée à un déficit quantitatif ou fonctionnel en une protéine plasmatique, l'inhibiteur de C1-estérase (C1-INH). Deux variants phénotypiques sont décrits : le type I lié à un défaut de synthèse du C1-INH (90 % des cas), et le type II lié à la synthèse d'un C1-INH non fonctionnel. L'incidence actuelle admise de ces AOH est de l'ordre de 1 pour 50 000 habitants, la prévalence est estimée à 1 500 cas. La symptomatologie clinique découle de la production excessive de bradykinine, puissant vasodilatateur. Elle est ainsi caractérisée par des crises d'angiœdème qui varient d'un patient à l'autre (localisation, intensité, fréquence…). La moitié des patients ont leur 1ère crise avant l'âge de 10 ans. L'œdème laryngé, qui n'est pas la complication la plus fréquente, est la plus redoutée. Il existe également un AOH à C1-INH normal, ancien « type III » : les caractéristiques cliniques sont celles de l'angiœdème bradykinique mais avec un taux pondéral de C1-INH normal.
Les AOH sont à différencier du déficit acquis en C1-INH quantitatif ou fonctionnel, sans caractère génétique prouvé, et des angiœdèmes médicamenteux (inhibiteurs de l'enzyme de conversion, sartans, gliptines, inhibiteurs de mTOR…).

*Plusieurs médicaments trouvent leur place dans la stratégie thérapeutique : les traitements substitutifs par inhibiteurs de la C1 estérase plasmatiques (**BERINERT®**, **CINRYZE®**), l'icatibant (**FIRAZYR®** et biosimilaires), l'acide tranexamique, le danazol, l'acétate de chlormadinone… et un anticorps monoclonal, le lanadelumab (**TAKHZYRO®**). Le premier traitement oral indiqué dans la prévention, berotralstat (**ORLADEYO®**), a été commercialisé récemment. Le centre de référence national des angiœdèmes (CREAK) établit des recommandations de traitement des angiœdèmes héréditaires de l'adulte, de l'enfant et de la femme enceinte dans différentes situations : traitement de la crise d'angiœdème, avant intervention, prévention systématique. Le CREAK a coordonné un PNDS sur l'AOH (Protocole National de Diagnostic et de Soins), diffusé en 2021 et qui sera actualisé en 2024. Les années précédentes ont vu des tensions sur les approvisionnements en médicaments de référence nécessitant une adaptation des recommandations sur la prise en charge. Fin 2021, les approvisionnements sont revenus à la normale, les recommandations habituelles s'appliquent de nouveau.*
*À noter en 2023 la fin de la commercialisation en France de **RUCONEST®**.*

Plasmatique :

- **BERINERT®** (*Inh C1 estérase humain*, CSL BEHRING)
- **CINRYZE®** (*Inh C1 estérase humain*, TAKEDA)

1 • Présentations

Laboratoire	Spécialité	Quantité/flacon (U)	Volume (mL)	Concentration (U/mL)	Forme	Solvant et nécessaire fourni
CSL BEHRING	**BERINERT®**	500	10	50	Poudre	EPPI Système de transfert sans aiguille
TAKEDA	**CINRYZE®**	500 (1 boite contient 2 fl. de 500 U soit 1000 U)	5	100	Poudre	EPPI 2 dispositifs de transfert, 2 seringues, 2 champs, 2 nécessaires de ponction veineuse

Remarques

1 boite de **CINRYZE®** contient 2 flacons de 500 UI. Le nécessaire pour l'administration est fourni sur demande (1 nécessaire pour 2 flacons de 500 UI).

2 • Utilisations thérapeutiques

- **BERINERT®** : angiœdèmes de type I et II (AOH). Traitement des crises sévères et prévention avant intervention (adultes et population pédiatrique).
  - ➤ Depuis 2021, une nouvelle indication en Cadre de Prescription Compassionnelle (CPC) (Arrêté du 06/10/2021) : « *Traitement de sauvetage des épisodes de rejet humoral réfractaire au traitement standard chez les patients transplantés cardiaques, rénaux ou pulmonaires qui ne peuvent pas participer à l'étude clinique NCT03221842, et associé aux traitements standards à base d'IgIV et échanges plasmatiques.* »
- **CINRYZE®** : AOH, traitement des crises et prévention avant intervention (adultes, adolescents et enfants > 2 ans), prévention systématique (adultes, adolescents et enfants > 6 ans).

3 • Posologie

Traitement des crises sévères d'angiœdème :

Le traitement est administré le plus tôt possible. En cas d'inefficacité d'une 1ère dose d'un médicament, un autre peut être choisi pour une seconde dose. En cas d'atteinte des voies aériennes supérieures, la 2ème ligne de traitement doit être envisagée dès 30 à 40 minutes (PNDS AOH*)

- **BERINERT®** : 20 UI/kg *(PNDS AOH* : 20 UI/kg en IVL).*
- **CINRYZE®** : 1 000 U *(PNDS AOH* : 20 UI/kg en IVL).*
- L'icatibant (**FIRAZYR®** et biosimilaires), antagoniste du récepteur β2 de la bradykinine, est également indiqué dans le traitement de la crise aigüe d'AOH chez les adultes (30 mg en SC), les adolescents et les enfants de 2 à 17 ans (posologie déterminée en fonction du poids corporel). Pour des posologies inférieures à 30 mg, une seringue et un adaptateur sont nécessaires. Il est conseillé de mettre les dispositifs à disposition avec les seringues car l'utilisation se fait uniquement dans le cadre de l'urgence.

Prévention des crises d'angiœdème avant une intervention (prophylaxie court terme) :

Sont concernés : tout geste chirurgical, endoscopique et dentaire comprenant des soins traumatisants, programmés ou non.
Il est impératif d'avoir à disposition le traitement d'une crise sévère (risque maximal dans les 8 h qui suivent le geste).

- **BERINERT®** :
  - ➤ 1 000 UI, 1 h à 6 h avant le geste (PNDS AOH* : 20 UI/kg).
  - ➤ Population pédiatrique : 15 à 30 UI/kg, 1 h à 6 h avant le geste. La dose est choisie en tenant compte du type d'intervention et de la sévérité de la maladie.
- **CINRYZE®** : 1 000 U, 1 h à 6 h avant le geste (PNDS AOH* : 20 UI/kg).

Prévention systématique des crises d'angiœdème :

Les traitements de fond sont initiés puis suivis par un centre de compétence du CREAK :

- Le lanadelumab (**TAKHZYRO®**) est indiqué pour la prévention des crises récurrentes d'AOH chez les patients âgés de 12 ans et plus (300 mg en SC toutes les 2 semaines).
- **CINRYZE®** : posologie initiale 1 000 U tous les 3 ou 4 jours. Le traitement doit être réévalué régulièrement, l'intervalle entre 2 administrations peut être ajusté.

- **BERINERT®** : pas d'AMM en prophylaxie au long cours. Son utilisation dans cette indication peut cependant être envisagée sur avis d'experts du CREAK. Sans être un MDS ou une biothérapie, le berotralstat est disponible, en ville uniquement, dans la même indication (si > 12 ans et > 40 kgs) sous forme de gélule à 150 mg à prendre une fois par jour.

Prise en charge de la femme enceinte :

La grossesse est un facteur aggravant de l'angiœdème dans 50 % des cas. Le traitement d'une femme enceinte doit être initié puis suivi par un centre de compétence du CREAK.

- **BERINERT®** et **CINRYZE®** ne doivent être utilisés au cours de la grossesse qu'en cas de nécessité absolue.

4 • Voie d'administration

- **BERINERT®**, **CINRYZE®** : administration par voie intraveineuse.

5 • Conservation et reconstitution

Spécialité	Température de conservation	Péremption	Stabilité après reconstitution	
			Durée max.	T°C
BERINERT®	≤ 30°C à l'abri de la lumière. Ne pas congeler	36 mois	8 h	temp. ambiante (max 25°C)
CINRYZE®	≤ 25°C à l'abri de la lumière. Ne pas congeler	2 ans	3 h	15 à 25°C

BERINERT® :

- Administration immédiate après reconstitution, en une seule fois avec le Mix2Vial™.

CINRYZE® :

- Reconstituer avec 5 mL d'EPPI par flacon. Remuer doucement. Pour une dose à 1 000 UI, après reconstitution séparée de chaque flacon, prélever les 5 mL de chaque flacon dans une seule seringue de 10 mL.

6 • Débit d'administration

- **BERINERT®** : 4 mL/min, par voie intraveineuse ou en perfusion lente.
- **CINRYZE®** : 1 mL/min (10 min).

INHIBITEURS DE PROTEINASES

RECOMMANDATIONS DU CREAK :
***BERINERT®** ou **CINRYZE®** : une vitesse d'administration rapide est recommandée dans le traitement des crises sévères d'angiœdème.*

7 • Précautions d'emploi

En cas de régime hyposodé, tenir compte de la teneur en sodium :

Spécialité	Volume (mL)	Taux de sodium/flacon
BERINERT®	10	50 mg
CINRYZE®	5	11,5 mg

• Surveillance particulière des patients présentant un œdème laryngé.

** PNDS AOH (2021) : Protocole National de Diagnostic et de Soins sur l'Angiœdème Héréditaire coordonné par le Centre de Référence national des angiœdèmes (CREAK). Une mise à jour est attendue en 2024.*
https://www.has-sante.fr/jcms/p_3297816/fr/angioedemes-hereditaires-diagnostic-et-prise-en-charge-de-l-adulte-et-de-l-enfant

Alpha-1 antitrypsine

Le déficit en alpha-1 antitrypsine (DAAT) est une maladie génétique autosomique récessive. L'alpha-1 antitrypsine (AAT) est une glycoprotéine plasmatique produite par le foie dont la fonction est de protéger le poumon contre les enzymes protéolytiques dont la production est induite notamment par la fumée de cigarette. Les manifestations cliniques les plus fréquentes du DAAT sont une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), plus précisément un emphysème et une hépatopathie cirrhogène. La prise en charge de la BPCO est identique à celle réalisée chez les patients sans DAAT. Il n'y a pas actuellement de traitement de l'atteinte hépatique. Le traitement substitutif par AAT est indiqué dans les formes graves de déficits et permet de diminuer la progression de l'emphysème.
Le traitement doit s'accompagner de mesures hygiéno-diététiques. Un protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) « Atteinte pulmonaire associée à un DAAT » a été rédigé en 2022.
La place du traitement substitutif par AAT a été récemment redéfinie par la commission de transparence : « La prise en charge des patients ayant un emphysème par DAAT est la même que celle de tout patient atteint de bronchopneumopathie chronique obstructive : arrêt du tabac, vaccinations (grippe, pneumocoque), réhabilitation respiratoire et traitements médicamenteux non spécifiques. Les patients doivent être âgés de moins de 70 ans, avoir eu un sevrage durable et documenté de leur tabagisme, avoir une documentation de leur emphysème (scanographique et fonctionnelle respiratoire) et avoir un VEMS compris entre 30 et 70 % de la valeur théorique. Les patients doivent recevoir un traitement pharmacologique et non pharmacologique optimal. Il est recommandé que l'indication de traitement substitutif soit validée au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). »

• **ALFALASTIN®** (LFB BIOMEDICAMENTS)
• **PROLASTIN®** (GRIFOLS)
• **RESPREEZA®** (CSL BEHRING)

1 • Présentations

Laboratoire	Spécialité	Quantité/flacon (g)	Volume (mL)	Concentration (mg/mL)	Forme	Solvant et nécessaire fourni
LFB BIOMEDICAMENTS	**ALFALASTIN®**	1	30	33,33	Poudre	Aiguille filtre, système de transfert du solvant avec évent muni d'un filtre stérilisant (0,22 µm)
		4	120			
GRIFOLS	**PROLASTIN®**	1	40	25	Poudre	EPPI Aiguille filtre, système de transfert du solvant avec évent muni d'un filtre stérilisant (µm)
		4	160			
		5	200			
CSL BEHRING	**RESPREEZA®**	1	20	50	Poudre	EPPI Aiguille filtre, système de transfert du solvant avec évent muni d'un filtre stérilisant (5 µm)
		4	80			
		5	100			

2 • Utilisations thérapeutiques

- Traitement adjuvant à long terme de patients souffrant d'un DAAT sévère documenté (ex : génotypes PiZZ, PiZ (null), Pi (null, null), et PiSZ).
- Les patients doivent recevoir un traitement optimal pharmacologique ou non et montrer des signes de maladie pulmonaire évolutive évalués par un professionnel de santé expérimenté dans le traitement du DAAT.

3 • Posologie

60 mg/kg une fois par semaine. L'administration bimensuelle de 120 mg/kg est fondée sur des arguments pharmacologiques (Piitulainen E. 2003). Ce traitement est à poursuivre de façon continue en cas d'emphysème ou en cures discontinues lors de poussées infectieuses broncho-pulmonaires. Maintenir un taux plasmatique minimum de 0,5 à 0,7 g/L.

4 • Voie d'administration

- Administration par voie intraveineuse stricte.

5 • Conservation et reconstitution

Spécialité	Température de conservation	Péremption	Stabilité après reconstitution	
			Durée max.	T°C
ALFALASTIN®	≤ 25°C	3 ans	3 h	≤ 25°C
PROLASTIN®	≤ 25°C	3 ans	3 h	≤ 25°C
RESPREEZA®	≤ 25°C	3 ans	3 h	≤ 25°C

- Ne pas congeler.
- **Administration immédiate après reconstitution, en une seule fois.**

6 • Débit d'administration

- **ALFALASTIN®** : 4 mL/min maximum.
- **PROLASTIN®** : 0,08 mL/kg/min maximum.
- **RESPREEZA®** : 0,08 mL/kg/min maximum.

7 • Précautions d'emploi

- Ce traitement implique l'arrêt total et définitif du tabac. Prise en charge par un pneumologue.
- Dosage d'alpha-1 antitrypsine une fois/mois pendant les 6 premiers mois du traitement puis tous les 3 à 4 mois.
- En cas de régime hyposodé, tenir compte de la teneur en sodium :

Spécialité	Volume (mL)	Taux de sodium/flacon
ALFALASTIN®	30	78 mg
	120	312 mg
PROLASTIN®	40	110,4 mg
	160	441,6 mg
	200	552 mg
RESPREEZA®	20	38 mg
	80	152 mg
	100	190 mg

8 • Contre-indications

- Hypersensibilité à l'un des constituants de la préparation.
- **RESPREEZA®** et **PROLASTIN®** : patient ayant un déficit en IgA avec anticorps anti IgA.

Colles biologiques

Exclusivement réservées à un usage local, les colles biologiques sont utilisées en chirurgie pour leurs propriétés hémostatiques et adhésives. Elles disposent d'un statut de MDS alors que les autres hémostatiques chirurgicaux ont un statut de Dispositif Médical (DM), et font l'objet d'un marquage CE. En fonction de leurs indications, contre-indications et des interventions, les colles biologiques et autres hémostatiques chirurgicaux sont appliqués par le chirurgien pour améliorer l'hémostase ou la cicatrisation, renforcer les sutures, permettre l'adhérence de tissus distincts ou assurer l'étanchéité, en traitement adjuvant lorsque les techniques conventionnelles per opératoires apparaissent insuffisantes.

Colles biologiques congelées

- **ARTISS®** (BAXTER)
- **TISSEEL®** (BAXTER)
- **VERASEAL®** (JOHNSON & JOHNSON)

1 • Présentations

- **ARTISS®** : 2 mL, 4 mL, 10 mL (volume final respectivement 2 mL, 4 mL, 10 mL).
  Seringue bi-compartimentée PRIMA. 4 canules d'application
  Composant 1 : fibrinogène humain, aprotinine synthétique.
  Composant 2 : thrombine humaine.
  (Parmi les excipients : albumine humaine).
- **TISSEEL®** : 2 mL, 4 mL, 10 mL (volume final respectivement 2 mL, 4 mL, 10 mL).
  Seringue bi-compartimentée PRIMA
  Composant 1 : fibrinogène humain, aprotinine synthétique.
  Composant 2 : thrombine humaine.
  (Parmi les excipients : albumine humaine).
- **VERASEAL®** : 2 mL, 4 mL, 10 mL.
  Porte seringue avec 2 seringues pré-remplies en verre, 1 applicateur double, 3 embouts de pulvérisation sans gaz pour chirurgie ouverte
  Composant 1 : fibrinogène humain,
  Composant 2 : thrombine humaine.
  (Parmi les excipients : albumine humaine).

Colles biologiques

Accessoires d'utilisation :

Spécialité	Modalité d'application	Type de chirurgie	Accessoires d'utilisation		Conditionnement (par boite)
			Référence	Dénomination	
ARTISS®	Pulvérisation	Chirurgie à ciel ouvert	EASY SPRAY®	Dispositif de pulvérisation	1
			SPRAY-SET®	Nécessaire stérile pour pulvérisation	10
TISSEEL®	Goutte à goutte	Chirurgie coelioscopique ou endoscopique	Duplocath 25 cm	Cathéter souple radioopaque double canal 25 cm	3
			Duplocath 35 cm	Cathéter souple radioopaque double canal 35 cm	3
			Duplocath 180 cm	Cathéter souple radioopaque double canal 180 cm	3
		Chirurgie ouverte	Duplotip 4	Applicateur rigide double canal métal malléable 20 G x 10,4 cm	3
			Duplotip 5	Applicateur rigide double canal métal malléable 20 G x 26,4 cm	3
		Chirurgie coelioscopique ou endoscopique	Duplotip 6	Applicateur rigide double canal résine 5 mm x 31,8 cm	3
	Pulvérisation	Chirurgie ouverte	Duploject new spray set	Embout de pulvérisation	10
		Chirurgie coelioscopique ou endoscopique	Duplospray 20 cm	Cathéter pour pulvérisation de 20 cm	5
			Duplospray 30 cm	Cathéter pour pulvérisation de 30 cm	5
			Duplospray 40 cm	Cathéter pour pulvérisation de 40 cm	5
		Chirurgie ouverte	EASY SPRAY®	Détendeur à manomètre pour gaz comprimé	1
		Chirurgie coelioscopique ou endoscopique	DUPLOSPRAY®	Détendeur à manomètre pour coeloscopie	1
VERASEAL®	Goutte à goutte / Pulvérisation	Chirurgie à ciel ouvert	VRAAS1E	Applicateur double	3
		Chirurgie laparoscopique	VRAL35	Applicateur double laparoscopique 35 cm	3
		Chirurgie laparoscopique	VRAL45	Applicateur double laparoscopique 45 cm	3

2 • Utilisations thérapeutiques

ARTISS® :

- Colle pour tissus pour faire adhérer des tissus sous-cutanés en chirurgie plastique, reconstructrice et en chirurgie des brûlés, en tant que remplaçant ou complément des sutures ou des agrafes.
- Traitement adjuvant de l'hémostase sur les surfaces tissulaires sous-cutanées.

TISSEEL® :
- Traitement adjuvant quand les techniques chirurgicales conventionnelles sont insuffisantes :
  - ➤ pour l'amélioration de l'hémostase ;
  - ➤ comme colle tissulaire pour améliorer la cicatrisation ou pour renforcer les sutures en chirurgie vasculaire ou les anastomoses gastro-intestinales ;
  - ➤ pour le collage des tissus afin d'améliorer l'adhérence des tissus distincts.

VERASEAL® :
- Traitement adjuvant chez les adultes quand les techniques chirurgicales conventionnelles sont insuffisantes L'utilisation n'est pas recommandée chez l'enfant < 18 ans compte tenu de l'absence de données.

La vitesse de prise des colles de fibrine est fonction de la concentration de thrombine humaine contenue dans la solution de thrombine.

Spécialité	Thrombine humaine en UI/mL	Temps de prise
ARTISS®	4	Jusqu'à une minute
TISSEEL®	500	Rapide / immédiat
VERASEAL®	500	Rapide / immédiat

La formation d'un caillot peut prendre jusqu'à une minute avec une solution de thrombine de 4 UI/mL. Cette prise lente peut être recherchée en cas d'interventions chirurgicales nécessitant plus de temps (manipulation ou rapprochement des tissus, exemple : greffe de peau chez le patient brûlé).

3 • Posologie

- La posologie et la présentation sont fonction de la nature de l'intervention chirurgicale pratiquée et de la surface à traiter.

4 • Voie d'administration

- Goutte à goutte avec gouttes bien séparées en sortie d'applicateur. Si le bout de l'applicateur est bouché, couper d'un demi-centimètre.
- Pulvérisation avec ou sans un régulateur de pression.
- Si vaporisation avec régulateur de pression, respecter la distance avec les tissus et les pressions de pulvérisation suivantes :

Spécialité	Chirurgie ouverte		Laparoscopie	
	Distance recommandée avec les tissus	Pression de pulvérisation recommandée	Distance recommandée avec les tissus	Pression de pulvérisation recommandée
ARTISS®	10 à 15 cm	1,5 et 2,0 bar	-	-
TISSEEL®	10 à 15 cm	1,5 et 2,0 bar	2 à 5 cm	1,2 et 1,5 bar

5 • Conservation décongélation et conservation après décongélation

Spécialité	Température de conservation	Péremption
ARTISS®	≤ - 20°C	24 mois* à l'abri de la lumière
TISSEEL®	≤ - 20°C	24 mois* à l'abri de la lumière
VERASEAL®	≤ - 18°C	24 mois

* Ne pas recongeler.

Techniques de décongélation :

Suivant les colles biologiques, la décongélation est possible au bain-marie (T < 37°C) à température ambiante, voire entre 2°C et 8°C selon des durées variables.

Spécialité	Volume	Bain marie stérile de 33°C à 37°C (Ne pas dépasser 37°C).		Température ambiante (≤ 25°C)			2 à 8°C	Incubateur
		HORS SACHETS D'EMBALLAGE	AVEC SACHETS D'EMBALLAGE	Décongélation	Réchauffement (33°C à 37°C avec sachet)	Total		
ARTISS®	2 mL	5 min	30 min	60 min	15 min	75 min	-	40 min
	4 mL	5 min	40 min	110 min	25 min	135 min		85 min
	10 mL	12 min	80 min	160 min	35 min	195 min		105 min
TISSEEL®	2 mL	5 min	15 min	80 min	11 min	91 min	-	40 min
	4 mL	5 min	20 min	90 min	13 min	103 min		50 min
	10 mL	10 min	35 min	160 min	25 min	185 min		90 min
VERASEAL®	2 mL	-	5 min	70 min	-		-	-
	4 mL			70 min				
	10 mL			90 min				

Conservation après décongélation :

- Conservation dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.
- La durée et la température de conservation varient selon le mode de décongélation initial :

Spécialité	Conservation en fonction du mode de décongélation		
	Au bain marie de 33°C à 37°C	A température ambiante (≤ 25°C)	2 à 8°C
ARTISS®	4 h	14 jours	-
TISSEEL®	12 h	72 h	-
VERASEAL®	24 h	24 h	7 jours

COLLES BIOLOGIQUES ET HÉMINE HUMAINE

- Ne jamais recongeler après décongélation.

6 • Précautions d'emploi

- Respecter les distances recommandées et les pressions de pulvérisation (voir 4).

7 • Contre-indications

- Ne pas utiliser en intra vasculaire.
- Hypersensibilité à l'un des constituants de la préparation.
- **ARTISS®**, **VERASEAL®** : intervention endoscopique.

Matrice pour collage tissulaire

- **TACHOSIL®** (CORZA MEDICAL)

1 • Présentations

- Matrice blanchâtre sous emballage stérile :
  Face active jaune : thrombine humaine (2 UI/cm^2), fibrinogène humain (5,5 mg/cm^2).
  Face blanche : à base de collagène équin.
  (Ne contient pas d'aprotinine).
- 3 présentations :
  - 4,8 x 4,8 cm (conditionnement par 2) ;
  - 9,5 x 4,8 cm (conditionnement unitaire) ;
  - pré-rolled 4,8 x 4,8 cm (conditionnement unitaire) : matrice pré-enroulée.

2 • Utilisations thérapeutiques

- Chez l'adulte, traitement adjuvant en chirurgie pour améliorer l'hémostase, favoriser le collage tissulaire et renforcer les sutures en chirurgie vasculaire quand les techniques conventionnelles sont insuffisantes.
- L'utilisation n'est pas recommandée chez l'enfant < 18 ans compte tenu de l'insuffisance de données d'efficacité et de sécurité.
- Utilisation possible en cœlioscopie.

3 • Posologie

- La quantité de matrices à appliquer est à adapter au besoin clinique.

4 • Voie d'administration

- Usage épilésionnel uniquement.
- Ne pas utiliser en intra vasculaire (risque de complications thromboemboliques).
- Lors d'une utilisation en cœlioscopie, **TACHOSIL®** peut être inséré directement dans un trocart. La présentation pré-enroulée est particulièrement adaptée à cet usage en chirurgie mini-invasive.

5 • Conservation et reconstitution

Spécialité	Température de conservation	Péremption	Stabilité après ouverture du sachet
TACHOSIL®	entre 15 et 25°C	3 ans	Utilisation immédiate

COLLES BIOLOGIQUES ET HÉMINE HUMAINE

6 • Précaution d'emploi

- La matrice préalablement humidifiée avec une solution saline est appliquée immédiatement.
- Dans certains cas (saignement important notamment), l'humidification préalable n'est pas nécessaire.
- Une matrice pré-enroulée doit être insérée sèche dans un trocart.
- À cause de la grande affinité du collagène pour le sang, **TACHOSIL®** peut se coller aux instruments et aux gants. Ceci peut être évité par leur nettoyage soigneux avant manipulation de la matrice.
- Afin d'éviter toute adhérence tissulaire indésirable, il est recommande de vérifier que les tissus environnants sont correctement nettoyés de tous résidus sanguins avant l'application de Tachosil (Information ANSM février 2016).

7 • Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients.

Hémine humaine

***Les porphyries** sont des maladies héréditaires rares caractérisées par la présence, dans l'organisme, de quantités massives de porphyrines, molécules précurseurs de l'hème. Selon la porphyrie, l'accumulation des porphyrines est prédominante soit dans le foie, soit dans la peau.*
Les porphyries hépatiques aiguës sont caractérisées par des douleurs abdominales intenses et inexpliquées, des nausées et vomissements, une constipation tenace alternant avec des épisodes de diarrhée, parfois associé à de l'hypertension, de la tachycardie et des troubles neuropsychiatriques pouvant engager le pronostic vital.
La crise aigüe de porphyrie est une urgence médicale à traiter en milieu hospitalier disposant d'un service de réanimation médicale.
L'hémine humaine dont la structure est proche de l'hème, agit comme une anti-enzyme bloquant la synthèse des porphyrines. Associée à un apport de glucose, et au traitement symptomatique, l'hémine humaine constitue un traitement de la crise aigüe de porphyrie hépatique.
Des recommandations de prise en charge des porphyries sont disponibles sur le site internet du Centre Français des Porphyries (C.F.P.), centre de référence national (https://www.porphyrie.net)
De nombreux médicaments sont contre-indiqués chez les patients atteints de porphyrie (liste disponible auprès du C.F.P.).

- **NORMOSANG®** (RECORDATI RARE DISEASES)

1 • Présentation

- Ampoule de 250 mg/10 mL, solution à diluer pour perfusion de couleur foncée.

2 • Utilisations thérapeutiques

- Traitement des crises aiguës des porphyries hépatiques. L'efficacité est d'autant plus grande que le traitement est mis en route plus précocement par rapport au début de la crise.

COLLES BIOLOGIQUES ET HÉMINE HUMAINE

*Le CENTRE FRANÇAIS DES PORPHYRIES (C.F.P.), centre de référence national, diffuse des recommandations pour le « **Traitement d'une crise aiguë de porphyrie hépatique** ». Ces recommandations précisent les modalités d'utilisation du **NORMOSANG®** (reconstitution, administration, précautions particulières, suivi).*

Centre Français des Porphyries
Hôpital Louis Mourier
92700 COLOMBES
Tél. : 01 47 60 63 31 - Fax : 01 47 60 67 03
https://www.porphyrie.net/

3 • Posologie

Recommandations du C.F.P. :
- *Adulte > 45 kg = 1 ampoule 250 mg (à diluer selon recommandations)*
- *Poids < 45 kg = 3 mg/kg*
- *1 fois/jour pendant 4 jours avec réévaluation quotidienne.*

4 • Voie d'administration

- Voie intraveineuse stricte. Administrer dans une grosse veine antébrachiale ou dans une veine centrale, en changeant chaque jour de veine perfusée.

5 • Conservation et reconstitution

Spécialité	Conservation	Péremption	Conservation après dilution
NORMOSANG®	2°C à 8°C à l'abri de la lumière dans l'emballage extérieur	2 ans	1 heure

Reconstitution

Recommandations du C.F.P. :
L'albumine a un effet protecteur sur les vaisseaux. Elle est recommandée par le C.F.P. comme diluant, en alternative à une solution de NaCl 0,9 % (flacon en verre 100 mL).
*Diluer le contenu de l'ampoule de **NORMOSANG®** (10 mL) dans un flacon en verre de 100 mL d'albumine 4 % ou d'albumine 20 % préalablement ramené à température ambiante.*

Colles biologiques et hémine humaine
Hémine humaine

6 • Débit d'administration

- La solution doit être utilisée dans l'heure qui suit la dilution.
- Administrer sur une durée d'au moins 30 minutes.
- Protéger la perfusion de l'exposition directe au soleil.
- Après la perfusion, pratiquer un rinçage actif de la veine en pression positive avec 100 mL de NaCl 0,9 % : poser en « Y » une ligne de perfusion, commencer par 4 injections en bolus de 10 mL de soluté, puis perfuser le reste du soluté en 10 à 15 minutes.

7 • Précautions d'emploi

- **EN CAS D'EXTRAVASATION** :
  - ➤ STOPPER IMMÉDIATEMENT LA PERFUSION.
  - ➤ Appeler le C.F.P. au 01 47 60 63 34 pour avoir le protocole de prise en charge.
  - ➤ Signaler systématiquement au Département de Pharmacovigilance de Recordati Rare Diseases (RRDpharmacovigilance@recordati.com) et au Centre Régional de Pharmacovigilance.
- Durant le traitement, faire vérifier chaque jour le taux des précurseurs urinaires des porphyrines pour suivre l'effet biologique du traitement.
- Surveillance sur le plan cardiovasculaire et neurologique (risques liés à la crise de porphyrie).
- **NORMOSANG®** contient 1g d'Ethanol (96 %) par ampoule de 10 mL.
- La couleur foncée de **NORMOSANG®** peut donner une coloration inhabituelle au plasma.
- **NORMOSANG®** augmente l'activité des enzymes P450. Durant le traitement il existe donc une interaction avec les médicaments métabolisés par des enzymes à cytochrome P450 (œstrogènes, barbituriques, stéroïdes en particulier, liste non exhaustive).
- Un suivi annuel des patients traités au **NORMOSANG®** est recommandé par le C.F.P. (hépatique, rénal, martial, lipidique…).
- Informer le C.F.P. de l'administration de **NORMOSANG®**.

Les mises en garde et précautions d'emploi sont nombreuses. La liste n'est pas exhaustive dans ce document (cf. RCP du médicament).

8 • Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

COLLES BIOLOGIQUES ET HÉMINE HUMAINE

9 • Surdosage : mesures thérapeutiques

- Perfusion d'albumine pour fixer l'hémine circulante libre et potentiellement réactive.
- Administration de charbon activé pour interrompre la recirculation entéro-hépatique de l'hème.
- Hémodialyse pour éliminer le propylèneglycol contenu dans **NORMOSANG®**.

COLLES BIOLOGIQUES
ET HÉMINE HUMAINE

Statut des médicaments dérivés du sang et de leurs analogues recombinants

Spécialité	Laboratoire	Statut	Hors GHS : T2A (T) Rétrocession (R) Ville (V)	Composition qualitative (DCI)
ACLOTINE®	LFB BIOMEDICAMENTS	AMM	T,R	Antithrombine humaine
ADVATE®	TAKEDA	AMM	T,R	Facteur VIII de coagulation humain recombinant (octocog alfa)
AFSTYLA®	CSL BEHRING	AMM	T,R	Facteur VIII de coagulation humain recombinant (lonoctocog alfa)
ALBUMINE HUMAINE BIOTEST®	GRIFOLS	AMM		Albumine humaine
ALBUNORM®	OCTAPHARMA	AMM		Albumine humaine
ALBUREX®	CSL BEHRING	AMM		Albumine humaine
ALBUTEIN®	GRIFOLS	AMM		Albumine humaine
ALFALASTIN®	LFB BIOMEDICAMENTS	AMM	R	Alpha-1 antitrypsine humaine
ALPROLIX®	SOBI	AMM	T,R	Facteur IX de coagulation humain recombinant (lonoctocog alfa)
ARTISS®	BAXTER	AMM		Colle de fibrinogène et thrombine humains
ATENATIV®	OCTAPHARMA	AMM	T	Antithrombine humaine
BENEFIX®	PFIZER	AMM	T,R	Facteur IX de coagulation humain recombinant (nanocog alfa)
BERINERT®	CSL BEHRING	AMM	T,R	Inhibiteur de la C1 estérase humaine
BERIRAB®	CSL BEHRING	AI		Immunoglobuline humaine anti-rabique IM
BETAFACT®	LFB BIOMEDICAMENTS	AMM	T,R	Facteur IX de coagulation humain plasmatique
CEPROTIN®	TAKEDA	AMM	T	Protéine C humaine
CINRYZE®	TAKEDA	AMM	T,R	Inhibiteur de la C1 estérase humaine
CLAIRYG®	LFB BIOMEDICAMENTS	AMM	T,R	Immunoglobuline humaine normale IV
CLOTTAFACT®	LFB BIOMEDICAMENTS	AMM	T,R	Fibrinogène humain
COAGADEX®	CEVIDRA	AMM		Facteur X humain
CONFIDEX®	CSL BEHRING	AMM	T,R	Complexe prothrombique humain (PPSB ou CCP)
CUTAQUIG®	OCTAPHARMA	AMM	T,R	Immunoglobuline humaine normale SC
CUVITRU®	TAKEDA	AMM	T,R	Immunoglobuline humaine normale SC
CYTOTECT® CP	GRIFOLS	AAC		Immunoglobuline humaine anti-CMV (cytomégalovirus) IV
ELOCTA®	SOBI	AMM	T,R	Facteur VIII de coagulation sanguine (efmoroctocog alfa)
EQWILATE®	OCTAPHARMA	AMM	T,R	Facteur von Willebrand humain
FACTANE®	LFB BIOMEDICAMENTS	AMM	T,R	Facteur VIII de coagulation humain plasmatique
FEIBA®	TAKEDA	AMM	T,R	Facteur prothrombique activé
FIBROGAMMIN®	CSL BEHRING	AMM	T,R	Facteur XIII de coagulation humain plasmatique
FIBRYGA®	OCTAPHARMA	AMM	T,R	Fibrinogène humain
FLEBOGAMMA DIF®	GRIFOLS	AMM	T,R	Immunoglobuline humaine normale IV
GAMMAGARD®	TAKEDA	AMM	T,R	Immunoglobuline humaine normale IV
GAMMATETANOS®	LFB BIOMEDICAMENTS	AMM	V	Immunoglobuline humaine anti-tétanique IM
GAMUNEX®	GRIFOLS	AMM	T,R	Immunoglobuline humaine normale IV
HEMGENIX®	CSL BEHRING	AMM	T	Etranacogene dezaparvovec, hémophilie B
HEMLIBRA®	ROCHE	AMM	T,R,V	Anticorps monoclonal recombinant
HEMOLEVEN®	LFB BIOMEDICAMENTS	AMM	T,R	Facteur XI de coagulation humain plasmatique
HIZENTRA®	CSL BEHRING	AMM	T,R	Immunoglobuline humaine normale SC
HYQVIA®	TAKEDA	AMM	T,R	Immunoglobuline humaine normale SC

Statut des médicaments dérivés du sang et de leurs analogues recombinants

Spécialité	Laboratoire	Statut	Hors GHS : T2A (T) Rétrocession (R) Ville (V)	Composition qualitative (DCI)
IDELVION®	CSL BEHRING	AMM	T,R	Facteur IX de coagulation humain recombinant (albutrepenonacog alfa)
IG HEPATITE B IM-LFB®	LFB BIOMEDICAMENTS	AMM		Immunoglobuline humaine de l'hépatite B IM
IG VENA®	CEVIDRA	AI	T,R	Immunoglobuline humaine normale IV
IMMUSEVEN®	TAKEDA	AAC		Facteur VII humain
INTRATECT®	GRIFOLS	AI	T,R	Immunoglobuline humaine normale IV
IVheBex®	LFB BIOMEDICAMENTS	AMM	T,R	Immunoglobuline humaine de l'hépatite B IV
KIOVIG®	TAKEDA	AMM	T,R	Immunoglobuline humaine normale IV
KOVALTRY®	BAYER HEALTHCARE	AMM	T,R	Facteur VIII de coagulation humain recombinant (octocog alfa)
NORMOSANG®	RECORDATI RARE DISEASES	AMM	T	Hémine humaine
NOVOEIGHT®	NOVO NORDISK	AMM	T,R	Facteur VIII de coagulation humain recombinant (turoctocog alfa)
NOVOSEVEN®	NOVO NORDISK	AMM	T,R	Facteur VII activé de coagulation humain (eptacog alpha activé)
NOVOTHIRTEEN®	NOVO NORDISK	AMM		Facteur XIII recombinant (catridecacog)
NUWIQ®	OCTAPHARMA	AMM	T,R	Facteur VIII de coagulation humain recombinant (simoctocog alfa)
OBIZUR®	TAKEDA	AMM	T	Facteur VIII de coagulation humain recombinant (susoctocog alfa)
OCTAFIX®	OCTAPHARMA	AMM	T,R	Facteur IX de coagulation humain plasmatique
OCTAGAM®	OCTAPHARMA	AMM	T,R	Immunoglobuline humaine normale IV
OCTANATE®	OCTAPHARMA	AMM	T,R	Facteur VIII de coagulation humain plasmatique
OCTAPLAS LG®	OCTAPHARMA	AMM		Plasma inactivé par solvant détergent
OCTAPLEX®	OCTAPHARMA	AMM	T,R	Complexe prothrombique humain (PPSB ou CCP)
PENTAGLOBIN®	GRIFOLS	AAC		Immunoglobuline humaine normale IV
PRIVIGEN®	CSL BEHRING	AMM	T,R	Immunoglobuline humaine normale IV
PROLASTIN®	GRIFOLS	AMM	R	Alpha-1 antitrypsine humaine
PROTEXEL®	LFB BIOMEDICAMENTS	AMM	T,R	Protéine C humaine
REFACTO AF®	PFIZER	AMM	T,R	Facteur VIII de coagulation humain recombinant (moroctocog alfa)
RESPREEZA®	CSL BEHRING	AMM	T,R	Alpha-1 antitrypsine humaine
RHOPHYLAC®	CSL BEHRING	AMM	V	Immunoglobuline humaine anti-D
RIASTAP®	CSL BEHRING	AMM	T,R	Fibrinogène humain
RIXUBIS®	TAKEDA	AMM	T,R	Facteur IX de coagulation humain recombinant (nanocog alfa)
TACHOSIL®	CORZA MEDICAL	AMM		Eponge à base de collagène imprégnée de fibrinogène humain
TEGELINE®	LFB BIOMEDICAMENTS	AMM	T,R	Immunoglobuline humaine normale IV
TISSEEL®	BAXTER	AMM		Colle de fibrinogène et thrombine humaine
VARITECT® CP	GRIFOLS	AAC		Immunoglobuline humaine anti-varicelle zona (VZV) IV
VERASEAL®	JOHNSON & JOHNSON	AMM		Colle de fibrinogène et thrombine humaine
VEYVONDI®	TAKEDA	AMM	T,R	Facteur von Willebrand recombinant
VIALEBEX®	LFB BIOMEDICAMENTS	AMM		Albumine humaine
VONCENTO®	CSL BEHRING	AMM	T,R	Facteur Willebrand et facteur VIII de coagulation humains plasmatiques
WILFACTIN®	LFB BIOMEDICAMENTS	AMM	T,R	Facteur Willebrand de coagulation humain plasmatique
XEMBIFY®	GRIFOLS	AMM		Immunoglobuline humaine normale SC
ZUTECTRA®	GRIFOLS	AMM	T,R	Immunoglobuline humaine de l'hépatite B SC

Étapes spécifiques de sécurisation (données des laboratoires)

Spécialité	Étapes spécifiques d'inactivation virale				Étape d'élimination des agents infectieux
	Solvant Détergent (SD)	Pasteurisation	pH acide	Chauffage	Nanofiltration (nm)
ACLOTINE®		X			15-20 nm
ADVATE®	X				
AFSTYLA®	X				20 nm
ALBUMINE HUMAINE BIOTEST®		X			
ALBUNORM®		X			
ALBUREX®		X			
ALBUTEIN®		X		X	
ALFALASTIN®		X			
ALPROLIX®					15 nm
ARTISS®	X			thermique à la vapeur	
ATENATIV®	X	X			
BENEFIX®	X				20 nm
BERINERT®		X			15-20 nm
BERIRAB®		X			
BETAFACT®	X				15 nm
CEPROTIN®	X			X	
CINRYZE®	NR	NR	NR	NR	NR
CLAIRYG®	X				20-50 nm
CLOTTAFACT®	X			à sec	35 nm
COAGADEX®	X			chaleur sèche	15 nm
CONFIDEX®		X			20 nm
CUTAQUIG®	X		X		
CUVITRU®	X		X		35 nm
CYTOTECT® CP	X				20 nm
ELOCTA®	X				15 nm
EQWILATE®	X			X	
FACTANE®	X				15-35 nm
FEIBA®		X			35 nm
FIBROGAMMIN®		X			20 nm
FIBRYGA®	X				20 nm
FLEBOGAMMA DIF®	X	X	X		20 nm
GAMMAGARD®	X				35 nm
GAMMATETANOS®	X				
GAMUNEX®			X		20 nm
HEMGENIX®	sans objet				
HEMLIBRA®			X		
HEMOLEVEN®	X				15 nm
HIZENTRA®					20 nm
HYQVIA®	X		X		35 nm
IDELVION®	X				20 nm

Spécialité	Étapes spécifiques d'inactivation virale				Étape d'élimination des agents infectieux
	Solvant Détergent (SD)	Pasteurisation	pH acide	Chauffage	Nanofiltration (nm)
IG HEPATITE B IM-LFB®	X				
IG VENA®	X		X		
IMMUSEVEN®				thermique à la vapeur	35 nm
INTRATECT®	X		X		
IVheBex®			X		
KIOVIG®	X		X		35 nm
KOVALTRY®					20 nm
NORMOSANG®	NR	NR	NR	NR	NR
NOVOEIGHT®	X				20 nm
NOVOSEVEN®	X				
NOVOTHIRTEEN®					
NUWIQ®	X				20 nm
OBIZUR®	X				15 nm
OCTAFIX®	X				20 nm
OCTAGAM®	X		X		
OCTANATE®	X			à sec	
OCTAPLAS LG®	X				chromatographie d'affinité LG
OCTAPLEX®	X				20 nm
PENTAGLOBIN®	-	-	-	-	-
PRIVIGEN®					20 nm
PROLASTIN®		X			
PROTEXEL®	X				15-20 nm
REFACTO AF®	X				35 nm
RESPREEZA®		X			20 nm
RHOPHYLAC®	X				15 nm
RIASTAP®		X			
RIXUBIS®	X				15 nm
TACHOSIL®		X			
TEGELINE®			X		35 nm
TISSEEL®	X			thermique à la vapeur	
VARITECT® CP	X				20 nm
VERASEAL®	X	composant 1 X			composant 2 28 nm
VEYVONDI®	X				
VIALEBEX®		X			
VONCENTO®	X			à sec	
WILFACTIN®	X			à sec	35 nm
XEMBIFY®			X		20 nm
ZUTECTRA®	X				20 nm

Modalités d'administration et de conservation des médicaments dérivés du sang et de leurs analogues recombinants

Important : utiliser le nécessaire d'administration fourni avec le médicament

Spécialité	Administration		Température conservation	Péremption		Stabilité après reconstitution [2]	
	Voie	Débit	°C	2-8°C	Entre 8°C et 25°C	Durée maximale	T°C
ACLOTINE®	IV	4 mL/min injection lente	≤ 25°C	3 ans		Adm. immédiate	-
ADVATE®	IV	10 mL/min injection lente	2 à 8°C	2 ans	6 mois [3]	3 h	≤ 25°C
AFSTYLA®	IV	10 mL/min injection lente	2 à 8°C	3 ans	3 mois [3]	48 h	≤ 25°C
ALBUMINE HUMAINE BIOTEST®	IV	4 mL/min	≤ 25°C	3 ans		Prêt à l'emploi	≤ 25°C
ALBUNORM®	IV	4 mL/min	≤ 25°C	3 ans		Prêt à l'emploi	-
ALBUREX®	IV	4 mL/min	≤ 25°C	3 ans		Prêt à l'emploi	-
ALBUTEIN®	IV	4 mL/min	≤ 30°C	3 ans		Prêt à l'emploi	-
ALFALASTIN®	IV	4 mL/min injection lente	≤ 25°C	3 ans		3 h	≤ 25°C
ALPROLIX®	IV	10 mL/min	2 à 8°C	4 ans	6 mois (≤ 30°C)	6 h	≤ 30°C
ARTISS®	Application épilé-sionnelle uniquement	-	≤ -20 °C	2 ans (≤ -20°C)	-	• 4 h entre 33 et 37°C si décongélation entre 33 et 37°C [1] • 14 jours [1] entre 20 et 25°C si décongélation ≤ 25°C [1]	
ATENATIV®	IV	1 mL/min, 6 mL/min max	2 à 8°C	3 ans	1 mois	12 h	15-25°C
BENEFIX®	IV	4 mL/min injection lente	≤ 30°C	2 ans		3 h	≤ 25°C
BERINERT®	IV	4 mL/min injection lente	≤ 30°C	36 mois		8 h	≤ 25°C
BERIRAB®	IM (SC possible)	-	2 à 8°C	3 ans	-	Prêt à l'emploi	-
BETAFACT®	IV	4 mL/min injection lente	2 à 8°C	30 mois	6 mois [3]	12 h	≤ 25°C
CEPROTIN®	IV	2 mL/min max	2 à 8°C	3 ans	-	Adm. immédiate	-
CINRYZE®	IV	1 mL/min pendant 10 min	≤ 25°C	2 ans		3 h	15-25°C
CLAIRYG® 50	IV	1 à 4 mL/kg/h augmentation progressive	≤ 25°C	2 ans		Prêt à l'emploi	-
CLAIRYG® 100	IV	de 0,5 à 6 mL/kg/h	≤ 25°C	3 ans		Prêt à l'emploi	-
CLOTTAFACT®	IV	4 mL/min, 20 mL/min max si hémorragies sévères	≤ 25°C	3 ans		6 h	≤ 25°C
COAGADEX®	IV	20 mL/min	≤ 30°C	3 ans		1 h	≤ 25°C
CONFIDEX®	IV	3 UI/kg/min, soit 8 mL/min	≤ 25°C	3 ans		24 h	≤ 25°C
CUTAQUIG®	SC	15 mL/h/site (max. 40 mL/h/site)	2 à 8°C	3 ans	9 mois	Prêt à l'emploi	-
CUVITRU®	SC	10 mL/h/pompe (max. 20 mL/h/site)	≤ 25°C	-	2 ans	Prêt à l'emploi	-
CYTOTECT® CP	IV	0,08 mL/kg/h puis si bonne tolérance progressivement jusqu'à 0,8 mg/kg/h	2 à 8°C	Voir condition-nement	-	Prêt à l'emploi	-
ELOCTA®	IV	10 mL/min	2 à 8°C	4 ans	6 mois (≤ 30°C) [3]	6 h	≤ 30°C
EQWILATE®	IV	2 à 3 mL/min	2 à 8°C	3 ans	2 mois	4 h	25°C
FACTANE®	IV	4 mL/min injection lente	2 à 8°C	3 ans	6 mois [3]	3 h	≤ 25°C
FEIBA®	IV	2 U/kg/min	25°C	2 ans		3 h	≤ 25°C
FIBROGAMMIN®	IV	4 mL/min injection lente	2 à 8°C	3 ans	-	4 h	≤ 25°C
FIBRYGA®	IV	5 mL/min, 10 mL/min max si hémorragies sévères	≤ 25°C	2 ans		24 h	≤ 25°C

Modalités d'administration et de conservation des médicaments dérivés du sang et de leurs analogues recombinants

Spécialité	Administration		Température conservation	Péremption		Stabilité après reconstitution [2]	
	Voie	Débit	°C	2-8°C	Entre 8°C et 25°C	Durée maximale	T°C
FLEBOGAMMA DIF® 5 %	IV	0,6 à 1,2 mL/kg/h (max. 6 mL/kg/h)	≤ 30°C	2 ans		Prêt à l'emploi	-
FLEBOGAMMA DIF® 10 %	IV	0,6 mL/kg/h (max. 4,8 mL/kg/h)	≤ 30°C	2 ans		Prêt à l'emploi	-
GAMMAGARD®	IV	0,5 à 4 mL/kg/h (max. 8 mL/kg/h)	≤ 25°C	2 ans		2 h	≤ 25°C
GAMMATETANOS®	IM (SC possible)	Injection lente	2 à 8°C	2 ans	-	Prêt à l'emploi	-
GAMUNEX®	IV	0,6 à 1,2 mL/kg/h (max 8,4 mL/kg/h)	2 à 8°C	3 ans	6 mois	Prêt à l'emploi	-
HEMGENIX®	IV	8 mL/min max.	2 à 8°C	24 mois	-	24 h	15 à 25°C
HEMLIBRA®	SC	2 mL max. par site d'injection	2 à 8°C	30 mois (30 mg/mL) 3 ans (50 mg/mL)	7 jours (≤ 30°C)	Adm. immédiate	-
HEMOLEVEN®	IV	4 mL/min injection lente	2 à 8°C	2 ans	-	24 h	≤ 25°C
HIZENTRA®	SC	Débit initial 20 mL/h/site (max 35 mL/h/site)	≤ 25°C	30 mois		Prêt à l'emploi	-
HYQVIA®	SC	Patient < 40 kg : débit initial 5 mL/h/site Patient ≥ 40 kg : débit initial 10 mL/h/site	2 à 8°C	3 ans		Prêt à l'emploi	-
IDELVION®	IV	5 mL/min	25°C	3 ans 30 mois (3 500 UI)		8 h	≤ 25°C
IG HEPATITE B IM-LFB®	IM	-	2 à 8°C	3 ans	-	Prêt à l'emploi	-
IG VENA®	IV	0,46 à 0,92 mL/kg/h (max. 6 mL/kg/h)	≤ 25°C	3 ans	6 mois	Prêt à l'emploi	-
IMMUSEVEN®	IV	2 mL/min max.	2 à 8°C	3 ans	6 mois [3]	3 h	≤ 25°C
INTRATECT®	IV	0,3 mL/kg/h (max. 1,9 mL/kg/h)	≤ 25°C	3 ans		Prêt à l'emploi	-
IVheBex®	IV	1 à 4 mL/kg/h augmentation progressive	2 à 8°C	3 ans	-	24 h	≤ 25°C
KIOVIG®	IV	0,5 à 6 mL/kg/h (max. 8 mL/kg/h)	≤ 25°C	2 ans		Prêt à l'emploi	-
KOVALTRY®	IV	2 mL/min	2 à 8°C	30 mois	12 mois [3]	3 h	≤ 25°C
NORMOSANG®	IV	Injection lente > à 30 min	2 à 8°C	2 ans	-	1 h après dilution	≤ 25°C
NOVOEIGHT®	IV	< 2 mL/ min injection lente	2 à 8°C	30 mois	9 mois [3] (≤ 30°C) 3 mois (entre 30 et 40°C)	4 h 24 h	≤ 40°C 2 à 8°C
NOVOSEVEN®	IV	Bolus en 2 à 5 min	≤ 25°C	3 ans		6 h 24 h	25°C 5°C
NOVOTHIRTEEN®	IV	2 mL/min	2 à 8°C	2 ans	-	Adm. immédiate	-
NUWIQ®	IV	4 mL/min	2 à 8°C	2 ans	1 mois [3]	24 h	≤ 25°C
OBIZUR®	IV	1 à 2 mL/min	2 à 8°C	30 mois	-	3 h	2 à 8°C
OCTAFIX®	IV	3 mL/min	≤ 25°C	2 ans		24 h	2 à 8°C
OCTAGAM® 5 %	IV	1 à 5 mL/kg/h augmentation progressive	≤ 25°C	2 ans		Prêt à l'emploi	-
OCTAGAM® 10 %	IV	0,6 à 7,2 mL/kg/h augmentation progressive	2 à 8°C	2 ans	9 mois [3]	Prêt à l'emploi	-
OCTANATE®	IV	3 mL/min	2 à 8°C	2 ans	-	Adm. immédiate	-
OCTAPLAS LG®	IV	1 mL/kg/min	≤ - 18°C	4 ans (≤ - 18°C)		Après décongélation : 5 jours entre 2 et 8°C 8 h entre 20 et 25°C	

Modalités d'administration et de conservation des médicaments dérivés du sang et de leurs analogues recombinants

Spécialité	Administration		Température conservation	Péremption		Stabilité après reconstitution [2]	
	Voie	Débit	°C	2-8°C	Entre 8°C et 25°C	Durée maximale	T°C
OCTAPLEX®	IV	1 mL/min puis 2 à 3 mL/min injection lente	≤ 25°C	3 ans		8 h	≤ 25°C
PENTAGLOBIN®	IV	Non renseigné	2 à 8°C	2 ans		Prêt à l'emploi	-
PRIVIGEN®	IV	0,3 à 4,8 mL/kg/h (max. 7,2 mL/kg/h pour DIP)	≤ 25°C	3 ans		Prêt à l'emploi	-
PROLASTIN®	IV	0,08 mL/kg/min max.	≤ 25°C	3 ans		3 h	≤ 25°C
PROTEXEL®	IV	4 mL/min max.	2 à 8°C	2 ans	-	Adm. immédiate	-
REFACTO AF®	IV	4 mL/min injection lente	2 à 8°C	3 ans	3 mois [3]	3 h	≤ 25°C
RESPREEZA®	IV	0,08 mL/kg/min max.	≤ 25°C	3 ans		3 h	25°C
RHOPHYLAC®	IV/IM	-	2 à 8°C	3 ans	-	Prêt à l'emploi	-
RIASTAP®	IV	5 mL/min	≤ 25°C	3 ans		8 h	≤ 25°C
RIXUBIS®	IV	10 mL/min	≤ 30°C	3 ans	-	3 h	≤ 30°C
TACHOSIL®	Application épilé-sionnelle uniquement	-	entre 15 et 25°C	3 ans		Adm. immédiate	-
TEGELINE®	IV	1 à 4 mL/kg/h augmentation progressive	≤ 25°C	3 ans		24 h	≤ 25°C
TISSEEL®	Application épilé-sionnelle uniquement	-	< - 20°C	2 ans si < - 20°C		• 72 h si décongélation à temp. ambiante et conservé à ≤ 25°C [1] • 12 h si décongélation entre 33 et 37°C et conservé entre 33 et 37°C	
VARITECT® CP	IV	Débit initial 0,1 mL/kg/h	2 à 8°C	Voir condition-nement	-	Prêt à l'emploi	-
VERASEAL®	Application épilé-sionnelle uniquement	-	-18°C	2 ans (< -18°C)	-	• 24 h entre 20 et 25°C si décongélation entre 33 et 37°C [1] • 24 h entre 20 et 25°C si décongélation ≤ 25°C [1] • 48 h entre 2 et 8°C si décongélation entre 2 et 8°C [1]	
VEYVONDI®	IV	4 mL/min	≤ 30°C	3 ans		3 h 24 h	25°C 2 à 8°C
VIALEBEX®	IV	4 mL/min	≤ 25°C	3 ans		Prêt à l'emploi	-
VONCENTO®	IV	6 mL/min	≤ 25°C	3 ans		8 h 24 h	≤ 25°C 2 à 8°C
WILFACTIN®	IV	4 mL/min injection lente	≤ 25°C	3 ans		24 h	≤ 25°C
XEMBIFY®	SC	Débit initial 10 mL/h/site (max 35 mL/h/site)	≤ 25°C	3 ans	6 mois	Prêt à l'emploi	-
ZUTECTRA®	SC	Injection lente	2 à 8°C	2 ans	-	Prêt à l'emploi	-

(1) Stabilité après décongélation, ne pas mettre au réfrigérateur après décongélation.
*24 h si poches stériles intactes, 8 h si poches stériles ouvertes (sous flux stérile).

(2) Sous réserve du respect des règles d'asepsie.
(3) Ne pas réfrigérer à nouveau et inscrire sur le conditionnement la date de mise à température ambiante.

Contacts

COORDONNÉES DES PHARMACIES À USAGE INTÉRIEUR DES CENTRES DE RESSOURCES ET DE COMPÉTENCES DES MALADIES HÉMORRAGIQUES CONSTITUTIONNELLES

Région	CRC-MHR	Tél. rétrocession	Tél. secrétariat pharmacie	Adresse des pharmacies à usage intérieur
ALSACE	CHU de Strasbourg	03 88 12 80 46	03 88 12 78 03	Hôpital Hautepierre, 1 avenue Molière - 67098 STRASBOURG
AQUITAINE	CHU de Bordeaux	05 57 79 49 10	05 56 79 55 03	Hôpital Pellegrin, 1 place Amélie Raba Leon - 33076 BORDEAUX
AUVERGNE	CHU de Clermont-Ferrand	04 73 75 17 68	04 73 75 17 60	Hôpital Gabriel Montpied, 30 place Henri Dunant - 63003 CLERMONT-FERRAND
BOURGOGNE	CHU de Dijon	03 80 29 34 35	03 80 29 55 64	Hôpital du Bocage, 14 rue Gaffarel - 21080 DIJON
BRETAGNE	CHU de Rennes	02 99 28 42 50	02 99 28 42 50	Hôpital Pontchaillou, 2 rue Henri Le Guilloux - 35033 RENNES
	CHU de Brest	02 98 22 33 67	02 98 34 25 64	Hôpital Cavale Blanche, boulevard Tanguy Prigent - 29609 BREST
CENTRE	CHU de Tours	02 47 47 69 90	02 47 47 83 90	Hôpital Trousseau, route de loches - 37170 CHAMBRAY-LÈS-TOURS
CHAMPAGNE-ARDENNES	CHU de Reims	03 26 78 93 16	03 26 78 39 87	Hôpital Robert Debré, avenue du général Koenig - 51092 REIMS
FRANCHE-COMTÉ	CHU de Besançon	03 81 66 86 09	03 81 66 84 92	Hôpital Jean Minjoz, boulevard Fleming - 25030 BESANÇON
PARIS	CHU Cochin	01 58 41 23 09	01 58 41 22 97	Hôpital Cochin, 27 rue du faubourg Saint-Jacques - 75014 PARIS
	CHU Necker	01 44 49 51 33	01 44 49 51 92	Hôpital Necker, 149 rue de Sèvres - 75015 PARIS
	CHU Bicêtre	01 45 21 29 59	01 45 21 29 64	Hôpital Bicêtre, 78 rue du Général Leclerc - 94275 LE KREMLIN-BICÊTRE
ÎLE-DE-FRANCE	CH Versailles	01 39 63 81 57	01 39 63 81 53	Hôpital Mignot, 177 rue de Versailles - 78157 LE CHESNAY
	CH Montmorency	01 45 21 32 12	01 45 21 29 64	Hôpital Simone Weil, 1 rue Jean Moulin - 95160 MONTMORENCY
LANGUEDOC-ROUSSILLON	CHU de Montpellier	04 67 33 68 43	04 67 33 85 62	Hôpital Lapeyronie, 371 avenue du Doyen Gaston Giraud - 34295 MONTPELLIER
LIMOUSIN	CHU de Limoges	05 55 05 61 55	05 55 05 61 55	Hôpital Dupuytren, 2 avenue Martin Luter King - 87042 LIMOGES
LORRAINE	CHU de Nancy	03 83 15 44 67	03 83 15 44 10	Hôpital Brabois, 4 rue du Morvan - 54511 VANDŒUVRE-LES-NANCY
MIDI-PYRÉNÉES	CHU de Toulouse	05 67 77 10 73	05 67 77 10 55	Hôpital Purpan, place du Docteur Baylac - 31059 TOULOUSE
NORD-PAS DE CALAIS	CHU de Lille	03 20 44 44 52	03 20 44 60 11	Hôpital de Lille, rue Philippe Marache - 59037 LILLE Cedex
NORMANDIE	CHU de Caen	02 31 06 46 66	02 31 06 46 66	Hôpital Côte de Nacre, avenue de la Côte de Nacre - 14033 CAEN
	CHU de Rouen	02 32 88 81 54	02 32 88 82 07	Hôpital Charles Nicolle, 1 rue de Germont - 76000 ROUEN
PICARDIE	CHU d'Amiens	03 22 08 71 60	03 22 08 71 40	CHU Amiens, route de Conty - 80054 AMIENS
PROVENCE-ALPES CÔTE AZUR	CHU Nice	04 92 03 62 71	04 92 03 62 71	Hôpital de l'Archet, 151 route de Saint Antoine de Ginestière - 06202 NICE
	CHU de Marseille	04 91 38 39 36	04 91 38 39 35	Hôpital de la Conception, 147 boulevard Baille - 13005 MARSEILLE
PAYS DE LOIRE	CHU de Nantes	02 40 08 44 05	02 40 08 41 54	Hôpital Hôtel Dieu, 1 place Alexis Ricordeau - 44093 NANTES
	CH du Mans	02 43 43 29 60	02 43 43 43 76	Centre Hospitalier du Mans, 194 avenue Rubillard - 72037 LE MANS
	CHU d'Angers	02 41 35 40 71	02 41 35 35 41	Hôpital d'Angers, 4 rue Larrey - 49933 ANGERS
POITOU-CHARENTES	CHU de Poitiers	05 49 44 38 01	05 49 44 38 01	Hôpital La Milétrie, 2 rue de la Milétrie - 86000 POITIERS
RHÔNE-ALPES	CHU de Lyon	04 72 11 03 91	04 72 35 72 45	Groupement Hospitalier Est, 28 avenue du Doyen Lépine - 69677 BRON Cedex
	CHU de Saint-Etienne	04 77 82 80 78	04 77 82 80 70	Hôpital Nord, avenue Albert Raimond - 42270 SAINT-PRIEST-EN-JAREZ
	CHU de Grenoble	04 76 76 51 76	04 76 76 54 97	Hôpital Nord A. Michallon, boulevard de la Chantourne - 38700 LA TRONCHE
	CH Annecy	04 50 63 68 37	04 50 63 62 46	CTL 21, impasse des Illettes, Z.I. des îles - 74370 METZ-TESSY
	CH de Chambéry	04 79 96 51 96	04 79 96 51 96	Hôpital de Chambéry, 8 square Massalaz - 73011 CHAMBERY
MARTINIQUE	CHU de Fort-de-France	05 96 55 21 35	05 96 55 21 35	Hôpital Zobda-Quitman, quartier La Meynard - 97200 FORT-DE-FRANCE
CORSE	CH de Bastia (CRTH à Marseille)	04 95 59 13 02	04 95 59 13 02	Hôpital de Bastia, route impériale - 20604 BASTIA
LA RÉUNION	CHU de la Réunion	02 62 90 63 53	02 62 90 53 50	Hôpital Félix Guyon, allée des Topazes, CS 11021 - 97400 SAINT-DENIS

COORDONNÉES DES ASSOCIATIONS DE PATIENTS (liste non exhaustive)

Association	Coordonnées
Association Française des Hémophiles (AFH)	6 rue Alexandre Cabanel - 75739 PARIS Cedex 15 Tél. : 01 45 67 77 67 - Fax : 01 45 67 85 44 E-mail : info@afh.asso.fr - www.afh.asso.fr/
Association IRIS (Immuno-déficience primitive, recherche, information, soutien)	195 avenue Victor Hugo - 54200 TOUL Tél. : 03 83 64 09 80 www.associationiris.org/
Association des Malades Souffrant d'Angio-œdèmes (AMSAO)	Secrétaire AMSAO 19 rue du Strengfeld - 67450 MUNDOLSHEIM Tél. : 03 88 81 89 71 Email : amsao@free.fr - www.amsao.fr/
ADAAT Alpha1-France (Déficit en alpha-1 antitrypsine)	2719 route des Courounets - 82350 ALBIAS Email : adaat@alpha1-france.org

CENTRE DE RÉFÉRENCE OU SOCIÉTÉS SAVANTES (liste non exhaustive)

Centre	Coordonnées
Centre Français de Porphyries	Répondeur 24h sur 24h au 01 47 60 63 34 Hôpital Louis Mourier - 178 rue des Renouillers - 92701 COLOMBES Cedex Tél. : 01 47 60 63 31 / Fax : 01 47 60 67 03 www.porphyrie.net
CEREDIH (Le Centre de Référence Déficits Immunitaires Héréditaires)	Hôpital Necker-Enfants Malades 149 rue de Sèvres - 75743 PARIS Cedex 15 registre.ceredih@nck.aphp.fr
MHEMO (Filière des maladies hémorragiques constitutionnelles)	Groupement Hospitalier Est - Hôpital Cardiologique Louis Pradel - 59 boulevard Pinel - 69677 BRON Cedex Tél. : 04 72 11 88 22 https://mhemo.fr
Centre de référence de la maladie de Willebrand (CRMW)	Pôle d'Hématologie - Institut Cœur Poumons - Bd J. Leclerq 59037 LILLE Cedex Tél. : 03 20 44 48 45
Centre de référence hémophilie et autres déficits constitutionnels en protéines de la coagulation (CRH)	Groupement Hospitalier Est - Hôpital Cardiologique Louis Pradel 59 boulevard Pinel - 69677 BRON Cedex Tél. : 04 72 11 88 22
Centre National de Référence des Angiœdèmes à Kinines (CREAK)	http://www.haei.org/fr/node/1332/10 **Site Grenoble :** CHU Grenoble - Hôpital Nord à la Tronche, bd de la Chantourne - 38700 LA TRONCHE Tél. : 04 76 76 76 40 creak@chu-grenoble.fr **Site Lyon :** Hospices Civils de Lyon - Hôpital Edouard Herriot - 69000 LYON **Site Lille :** CHU Lille - Hôpital Claude Heriez - 59000 Lille
ORPHANET (Portail des maladies rares et médicaments orphelins)	Orphanet INSERM US14 - Rare Disease Platform 96 rue Didot - 75014 PARIS, France Tél. : 01 56 53 81 37 - Fax : 01 56 53 81 38 info-services@maladiesraresinfo.org - Tél. : 0 810 631 920 www.orpha.net - www.maladiesraresinfo.org
Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF)	91 bd de Sébastopol - 75002 PARIS Tél. : 01 43 43 01 00 www.cngof.fr
Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR)	contact@sfar.org https://sfar.org
Centre national de référence des microangioapthies thrombotiques (CNR-MAT)	Hôpital Saint-Antoine - 184 rue du faubourg Saint-Antoine - 75012 PARIS Tél. : 01 49 28 26 21 www.cnr-mat.fr

CONTACTS DES 30 CENTRES RÉGIONAUX DE PHARMACOVIGILANCE ET D'INFORMATIONS SUR LE MÉDICAMENT (Données ANSM 2023) ansm.sante.fr

Villes	Téléphone	Courriel	Fax
AMIENS	03 22 08 70 96	pharmacovigilance@chu-amiens.fr	03 22 08 70 95
ANGERS	02 41 35 45 54	pharmacovigilance@chu-angers.fr	02 41 35 55 02
BESANCON	03 81 66 84 74	pharmacovigilance@chu-besancon.fr	03 81 66 85 58
BORDEAUX	05 56 79 55 08	pharmacovigilance@chu.bordeaux.fr	05 57 57 46 60
BREST	02 98 34 79 75	crpv.brest@chu-brest.fr	02 98 34 79 77
CAEN	02 31 06 46 72	pharmacovigilance@chu-caen.fr	02 31 06 46 73
CLERMONT-FERRAND	04 73 75 48 31	pharmacovigilance@chu-clermontferrand.fr	04 73 75 48 32
DIJON	03 80 29 37 42	pharmacovigilance@chu-dijon.fr	03 80 29 37 23
GRENOBLE	04 76 76 51 45	pharmacovigilance@chu-grenoble.fr	04 76 76 56 55
LILLE	03 20 96 18 18	pharmacovigilance@chru-lille.fr	03 20 44 56 87
LIMOGES	05 55 05 67 43	pharmacovigilance@chu-limoges.fr	05 55 05 62 98
LYON	04 72 11 69 97	centre.pharmacovigilance@chu-lyon.fr	04 72 11 69 85
MARSEILLE	04 91 74 75 60	pharmacovigilance@ap-hm.fr	04 91 74 07 80
MONTPELLIER	04 67 33 67 57	pharmacovigilance@chu-montpellier.fr	04 67 33 67 51
NANCY	03 83 65 60 85	crpv@chu-nancy.fr	03 83 65 61 33
NANTES	02 40 08 40 96	pharmacovigilance@chu-nantes.fr	02 40 08 40 97
NICE	04 92 03 47 08	pharmacovigilance@chu-nice.fr	04 92 03 47 09
PARIS – Pitié-Salpêtrière/ Saint-Antoine	01 42 16 16 79	pharmaco.vigilance@psl.aphp.fr	01 42 16 16 88
PARIS – HEGP	01 56 09 39 88	crpv.hegp@egp.aphpr.fr	01 56 09 56 67
PARIS – Henri Mondor	01 49 81 47 00	hmn-pharmacovigilance@aphp.fr	01 49 81 47 63
PARIS – Cochin Port Royal	01 58 41 34 79	pharmacovigilance.hupc@aphp.fr	01 43 35 59 17
PARIS – Saint-Louis	01 40 05 43 34	pharmacovigilance.fwd.lrb@aphp.fr	01 58 41 33 70
POITIERS	05 49 44 38 36	pharmaco.clin@chu-poitiers.fr	05 49 44 38 45
REIMS	03 26 78 77 80	pharmacovigilance@chu-reims.fr	03 26 83 23 79
RENNES	02 99 28 43 63	pharmacovigilance@chu-rennes.fr	02 99 28 24 26
ROUEN	02 32 88 90 79	pharmacovigilance@chu-rouen.fr	02 32 88 90 49
SAINT-ÉTIENNE	04 77 12 77 37	pharmacovigilance@chu-st-etienne.fr	04 77 12 77 74
STRASBOURG	03 88 11 64 80	pharmacovigilance@chru-strasbourg.fr	03 88 11 67 26
TOULOUSE	05 61 25 51 12	pharmacovigilance@chu-toulouse.fr	05 61 25 51 16
TOURS	02 47 47 37 37	crpv@chu-tours.fr	02 47 47 38 26

CONTACTS LABORATOIRES ET PHARMACOVIGILANCE (Données laboratoires)

Laboratoires	Téléphone	Courriel	Fax	Site internet
BAXTER	01 34 61 51 49	france_vigilance@baxter.com	01 34 61 24 12	baxter.fr
BAYER HEALTHCARE	0 800 87 54 54	frenchdrugsafety@bayerhealthcare.com	03 28 16 39 09	bayerhealthcare.fr
CORZA MEDICAL	08 05 11 15 07	corza-safety@icomplc.com		corza.com
CSL BEHRING	01 53 58 54 00	pharmacovigilancefrance@cslbehring.com	01 53 58 56 83	cslbehring.fr
GRIFOLS	04 42 54 44 00	https://www.grifols.com/en/notification-of-adverse-reaction		grifols.com
LFB BIOMEDICAMENTS	01 69 82 70 04	infomed@lfb.fr pharmacovigilance@lfb.fr	01 69 82 73 25	groupe-lfb.com
NOVO NORDISK	08 00 80 30 70	infomed@novonordisk.com	01 41 97 66 01	novonordisk.fr
OCTAPHARMA	01 41 31 00 00	fr2pharmacovigilance@octapharma.com	01 41 31 80 11	octapharma.com
PFIZER	01 58 07 33 89	https://www.pfizer.fr/contact	01 41 02 79 71	pfizer.fr
RECORDATI RARE DISEASES	01 47 73 64 58	RRDPharmacovigilance@recordati.com	01 49 00 18 00	recordatiraredi-seases.com
SANOFI PASTEUR	0 800 394 000	https://www.sanofi.fr		sanofi.fr
SOBI	01 85 78 03 40	vigilance.fr@sobi.com	01 85 78 03 41	sobifrance.fr
TAKEDA	01 56 61 48 48	pharmacovigilance@takeda.com		takeda.com

INFORMATIONS POUR LES LIVRAISONS EN URGENCE (Données laboratoires)

Fournisseur	Téléphone
BAXTER	01 34 61 51 25 (livraison avec surcoût)
BAYER HEALTHCARE	Appel du délégué médical local
CSL BEHRING	06 10 70 41 13 (CSP)
GRIFOLS	04 42 54 44 00
INRESA	03 89 70 76 60 avant 15h00 (livraison avec surcoût)
LFB BIOMEDICAMENTS	01 69 82 70 10 (livraison avec surcoût)
NOVO NORDISK	Astreinte NOVO NORDISK (via régulation SAMU92/SOS LABO) au 0800 80 30 70
OCTAPHARMA	01 64 77 89 36
PFIZER	01 70 95 05 00
RECORDATI RARE DISEASES	01 47 73 64 58, tél. du siège sur lequel un répondeur indiquera le portable d'astreinte du pharmacien. Ce dernier décidera de l'envoi d'un colis urgent ou indiquera l'hôpital le plus proche pouvant dépanner
SANOFI PASTEUR	Pas de possibilité de livraison en urgence
SOBI	Appel du délégué médical local
TAKEDA	01 40 67 34 34 (livraison avec surcoût)
VIROPHARMA	03 21 60 97 10

Lexique

AAC	Autorisation d'Accès Compassionnel (ex-ATU nominative)
AAP	Autorisation d'Accès Précoce (ex-RTU)
Ac	Anticorps
AD	Accès Dérogatoires
AFSSAPS	Agence Française de sécurité sanitaire des produits de santé, aujourd'hui ANSM
AI	Autorisation d'Importation
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AVK	Anti-Vitamine K
CEREDIH	Centre de Référence des Déficits Immunitaires Héréditaires
CG	Culot Globulaire
CIVD	Coagulation IntraVasculaire Disséminée
CPC	Cadre de Prescription Compassionnel
CRC-MHR	Centre de Ressources et de Compétences - Maladies Hémorragiques Rares
EPPI	Eau Pour Préparations Injectables
EFS	Etablissement Français du Sang
F	Facteur
FECU	Factor Eight Correctional Unit
FVW	Facteur Von Willebrand
GHS	Groupement Homogène de Séjours
Ig	Immunoglobuline
INR	International Normalized Ratio (standardisation du suivi des patients sous AVK exclusivement)
InVS	Institut de Veille Sanitaire aujourd'hui Santé publique France
MDP	Médicament Dérivé du Plasma humain
MDS	Médicament Dérivé du Sang humain
NaCl	Chlorure de sodium
PSL	Produit Sanguin Labile
PTT	Protocole Thérapeutique Temporaire
PUI	Pharmacie à Usage Intérieur
RAI	Recherche d'Agglutinines Irrégulières
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
Rh	Rhésus
RTU	Recommandation Temporaire d'Utilisation
TP	Taux de Prothrombine
U	Unités
UB	Unités Bethesda
UCFE	Unité de Correction de Facteur VIII
UI	Unité Internationale
vWFRCo	Facteur Willebrand exprimé en cofacteur de la ristocétine
WFH	World Federation of Hemophilia

Bibliographie

Partie réglementaire

Lois :

- Loi n° 93-5 du 4 janvier 1993 relative à la sécurité en matière de Transfusion Sanguine et de médicaments dérivés du sang humain.
- Loi n° 98-535 du 1er juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme et modifiant le Code de la Santé Publique. Décrets d'application du 4 mars 1999 (Décrets n° 99-142 à 151).
- Loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé.
- Loi n° 2014-1554 du 22 décembre 2014 de financement pour la sécurité sociale pour 2015.
- Loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé.

Décrets :

- Décret n° 94-68 du 24 janvier 1994 relatif aux règles d'hémovigilance pris pour application de l'article L. 666-12 du code de la santé publique et modifiant ce code (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat).
- Décret n° 95-566 du 6 mai 1995 relatif à la pharmacovigilance exercée sur les médicaments dérivés du sang humain et modifiant le Code de la Santé Publique. JO du 7 mai 1995.
- Décret n° 2004-546 du 15 Juin 2004 définit 5 catégories de médicaments soumis à prescription restreinte.
- Décret n° 2008-108 du 5 février 2008 sur la validité d'une ordonnance renouvelable, exprimée dans le cadre d'un traitement chronique.
- Décret n° 2010-1263 du 22 octobre 2010 relatif à l'élimination des déchets d'activités de soins à risques infectieux produits par les patients en auto-traitement.
- Décret n° 2011-763 du 28 juin 2011 relatif à la gestion des déchets d'activités de soins à risques infectieux perforants produits par les patients en autotraitement.
- Décret n° 2011-655 du 10 juin 2011 relatif aux modalités de signalement par les patients ou les associations agréées de patients d'effets indésirables susceptibles d'être liés aux médicaments et produits mentionnés à l'article L. 5121-1 du code de la santé publique.
- Décret n° 2012-1244 du 8 novembre 2012 relatif au renforcement des dispositions en matière de sécurité des médicaments à usage humain soumis à autorisation de mise sur le marché et à la pharmacovigilance.
- Décret n° 2015-100 du 2 février 2015 relatif au plasma dans la production intervient un processus industriel.
- Décret n° 2016-995 du 20 juillet 2016 relatif aux lettres de liaison.

Arrêtés :

- Arrêté du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé.
- Arrêté du 24 décembre 1997 relatif aux conditions d'utilisation des traitements automatisés des informations dans la pharmacovigilance exercée sur les médicaments dérivés du sang.
- Arrêté du 3 février 2015 relatif aux modalités de conservation en vue de la délivrance, de la délivrance et de la traçabilité des plasmas à finalité transfusionelle dans la production desquels intervient un processus industriel bénéficiant d'une autorisation d'importation.

Instructions :

- Instruction DGS/DGOS du 20 janvier 2017 relative au plasma à finalité transfusionnelle dans la production duquel intervient un processus industriel.
- Instruction DGS/DGOS du 3 mars 2017 relative à la dispensation des facteurs anti-hémophiliques VIII et IX qui a pour objet de rappeler que les pharmacies à usage intérieur des établissements de santé doivent être en mesure de dispenser sans modification les facteurs anti-hémophiliques VIII et IX prescrits, à l'exception des cas justifiés des situations d'urgence médicale.
- Instruction DGS/SP/SP1/2018/205 du 28 septembre 2018 relative à la conduite à tenir autour d'un ou plusieurs cas de rougeole.

Circulaires :

- Circulaire DGS/SQ 4 n° 98-231 du 9 avril 1998 relative à l'information des malades, en matière de risques liés aux produits sanguins labiles et aux médicaments dérivés du sang, et sur les différentes mesures de rappel effectuées sur ces produits sanguins.
- Circulaire DHOS/F/DSS/1 A n° 2005-181 du 5 avril 2005 relative à la campagne tarifaire 2005 des établissements de santé antérieurement financés par dotation globale.
- Circulaire DGS/PP/DHOS/E2/AFSSAPS/2008-92 du 14 mars 2008 relative à la surveillance des approvisionnements en Immunoglobulines normales et à la gestion des situations de tension.

Décisions :

- Décision n° 349717 du 23 juillet 2014 du conseil d'état statuant en contentieux sur le plasma frais congelé déleucocyté viro-inactivé par solvant-détergent (SD) dans la préparation duquel est intervenu un processus industriel.
- Décision du 02 février 2018 relative aux bonnes pratiques de pharmacovigilance.
- Décision du 01/04/2019 fixant la liste et les caractéristiques des produits sanguins labiles.

Recommandations ANSM, société savante ou centre de référence

- Arrêt de la Cour de Justice de l'Union européenne, 1ère chambre, du 13 mars 2014, Octapharma France SAS c/Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) et Ministère des Affaires Sociales et de la Santé, AFF. C-512/12.
- Note DHOS/SDE/bureauE2 du 25/08/2008 sur la prescription et la disponibilité des médicaments à base d'immunoglobulines humaines intraveineuses dans le contexte d'une situation internationale de forte tension des approvisionnements.
- Alerte MED 2010 10 / B 27 du 27 décembre 2010 « Proposition de hiérarchisation des indications des immunoglobulines humaines intraveineuses (Ig IV) ».
- Message d'Alerte Rapide Sanitaire (MARS) 26/03/2014 - Ministère des affaires Sociales et de la sante, DGS, Département des Urgences Sanitaires : Tension d'approvisionnement en Immunoglobulines humaines polyvalents intraveineuses sur le marché français : Rappel de la hiérarchie des indications des immunoglobulines humaines intraveineuses IGIV).
- Avis n° 55 du Comité Consultatif National d'Ethique (CCNE) du 1er octobre 1997 sur l'information donnée aux patients à propos de la possibilité de transmission de l'agent de la maladie de Creutzfeld-Jakob par des composants du sang.
- Avis n° 85 du Comité Consultatif National d'Ethique (CCNE) du 4 novembre 2004 sur l'information à propos du risque de transmission sanguine de la maladie de Creutzfeldt-Jakob.
- Recommandations AFSSAPS 28/03/2003 : Concernant l'utilisation de l'albumine humaine à usage thérapeutique.
- Recommandation du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français - Décembre 2017 - Prévention de l'allo-immunisation Rhésus D chez les patientes de groupe Rhésus D négatif.
- Recommandations pour la pratique clinique de l'HAS septembre 2007 sur la prise en charge des complications chez les malades atteints de cirrhose.
- Recommandations du CEREDIH et de PERMEDES du 26/03/2013 sur l'utilisation du GAMMAGARD® (Takeda).
- Recommandations du haut conseil de la santé publique (HCSP) du 24 mai 2013 relatif aux rappels de vaccination antitétanique dans le cadre de la prise en charge des plaies.
- Guide des vaccinations édition 2012, Direction Générale de la Santé, Comité technique des vaccinations.
- Mise au point par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé du 11/06/2014 : Conservation des médicaments en cas d'épisode de grand froid.
- Mise au point par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé du 19/07/2012 : Conservation des médicaments en cas de vague de chaleur.
- Mise au point par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé du 01/06/2017 : Conservation des médicaments en cas de vague de chaleur.
- Rapport de février 2004 concernant l'Analyse du risque de transmission de la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob par les produits de santé et par les tissus et fluides d'origine humaine.
- Dossiers techniques ou résumé des caractéristiques du produit (RCP) de chaque médicament commercialisé par les laboratoires : BAXTER S.A. - BAYER HEALTHCARE - CORZA MEDICAL - CSL BEHRING - GRIFOLS - INRESA - LFB BIOMEDICAMENTS - NOVO NORDISK - OCTAPHARMA - PFIZER - RECORDATI RARE DISEASES - SANOFI-PASTEUR - ROCHE- SOBI - TAKEDA.

- RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION (RTU) PROTOCOLE DE SUIVI DES PATIENTS traités par NOVOSEVEN® (Eptacog alfa activé) pour le « traitement prophylactique chez l'hémophile A ou B avec inhibiteurs », hors situations d'interventions chirurgicales et/ou procédures invasives et lorsqu'il n'y a aucune alternative thérapeutique. VERSION 1, JUILLET 2017.
- Rougeole : Aide-mémoire sur les recommandations vaccinales et sur les mesures préventives autour d'un cas ; Mars 2018. Ministère des solidarités et de la santé.
- NOTE D'INFORMATION - DGS/PP2/DGOS/PF2/2018/134 du 31 mai 2018 - actualisation de la hiérarchisation des indications des immunoglobulines humaines polyvalentesmaines polyvalentes.
- Hiérarchisation des indications des immunoglobulines humaines polyvalentes - ANSM (18/04/2019).
- Note d'information n° DGS/PP2/DGOS/PF2/2019/144 du 25 juin 2019 relative à l'actualisation de la hiérarchisation des indications des immunoglobulines humaines polyvalentes.
- Guide de bon usage des spécialités à base de fibrinogène humain en France - Conservation, reconstitution, administration - ANSM - 23/09/2019.
- Stratégie du CREAK face aux tensions d'approvisionnements durables des produits dérivés du sang 04/06/2018.
- Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Maladie de Willebrand. Septembre 2018. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2876005/fr/maladie-de-willebrand
- Février 2021 https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-02/maladie_de_willebrand_-_pnds.pdf
- 2023 https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-06/pnds_hemophilie_2023.pdf
- Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Hémophilie. 21 octobre 2019. https://www.has-sante.fr/jcms/c_483032/fr/hemophilie.
- Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Maladie de Willebrand type 3 Novembre 2021 https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-01/pnds_type_3_3_11_2021.pdf
- Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) déficits rares en proteines de la coagulation 2021 https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-08/pnds_autres_deficits_argumentaire_2021.08.pdf
- https://mhemo.fr/wp-content/uploads/2019/07/emicizumab-by-MHEMO-GIHP-240619-figures.pdf

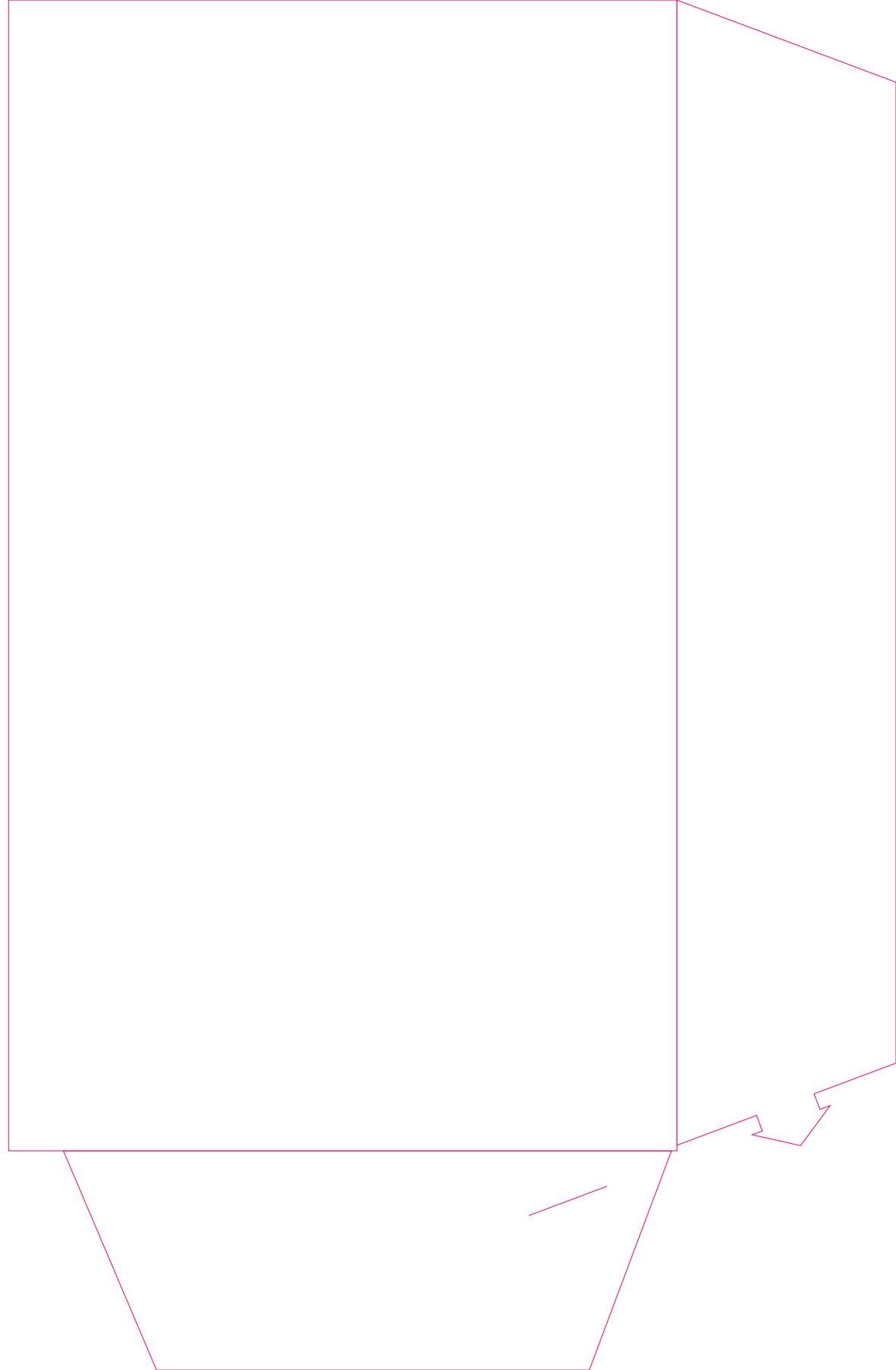
Publications

- M. Chalopin, I. Lopez, I. Vincent, N. Stieltjes. Déficits constitutionnels RARES en facteurs de la COAGULATION. Le Moniteur Hospitalier 2013 ; 261:19-28.
- V. Chamouard, C. Chevallier, E. Pelus, V. Cahoreau, F. Danieau, I. Lopez, E. Toguyeni, R. Varin. Portage des Médicaments rétrocédés au domicile des patients : intérêts, limites et perspectives Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien 2013 ; 48 : 122-126.
- S. Meunier, Le pédiatre, Cahier FMC 2019.
- Meunier S. *et al.* Prophylaxie de longue durée chez les enfants hémophiles A et B sévères en prévention de l'arthropathie hémophilique. Archive de Pédiatrie, 2009 ; 16 : 1571-8.
- S. Perrin, I. Vincent, I. Lopez, N. Stieltjes. La maladie de willebrand. Le Moniteur Hospitalier 2012 ; 251: 15-23.
- Piitulainen E., Bernspang E., Bjorkman S., *et al.* Tailored pharmacokinetic dosing allows self-administration and reduces the cost of IV augmentation therapy with human alpha(1)-antitrypsin Eur J Clin Pharmacol 2003 ; 59 : 151-156).
- Runyon BA. American Association for the Study of Liver Diseases practice guideline. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: update 2012. Hepatology. 2013 Apr; 57(4): 1651-3.
- Schevd JF. Hémophilie : physiopathologie et bases moléculaires EMC. Hématologie, 13-021-B-10; 2008.
- C. Solomon. Recovery of fibrinogen after administration of fibrinogen concentrate to patients with severe bleeding after cardiopulmonary bypass surgery. British Journal of Anaesthesia 104 (5)/555-62 (2010). Doi: 10.1093/bja/aeq058.
- Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia 2020; 26 Suppl 6: 1-158.
- Steib A., Tacquard C., Cinca E., Albaladejo P. Gestion des anticoagulants oraux directs en situation de chirurgie programmée ou urgente. Nouvelles propositions du Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire. *Médecine Thérapeutique. mt* 2017 ; 23 (1) : 4-13.
- J. Traclet , P. Delaval , P. Terrioux , J.-F. Mornex Traitement substitutif de l'emphysème au cours du déficit en alpha-1 antritrypsine. Revue des Maladies Respiratoires, Volume 32, numéro 4, pages 435-446 (avril 2015).
- WFH guidelines. Guidelines for the management of hemophilia. Haemophilia (2013), 19 e1-e47.

- Chamouard V, Larue V, Capin L, Le Quellec S, Hémophilie : évolution de la prise en charge, Dossier du CNHIM,Février 2020, Tome XLI, 1.
- Dargaud Y, Rauch A, Lienhart A, Frenzel L, Barbay V, Chamouni P, et al. Modèle hub & spoke en France : organisation des soins et parcours des patients pour la thérapie génique de l'hémophilie. *Hématologie* 2023 ; 29(2) : 88-106.

Dossiers techniques, RCP et dossiers du Centre National d'Information sur le Médicament Hospitalier

- «Médicaments dérivés du sang : évaluation thérapeutique» 1997, tome XVIII, 2-3.
- «Facteurs antihémophiliques, traitement substitutif de l'hémophilie A et B». 2003, tome XXIV, 3-4.
- «Eptacog alpha, rFVIIa, NovoSeven®, du concept de l'agent hémostatique aux diverses applications cliniques» 2007, tome XXVIII, 4-5.
- «Eptacog alpha, rFVIIa, NovoSeven® : du concept de l'agent hémostatique aux diverses applications cliniques ; 2ème partie : Traumatologie» 2007, tome XXVIII, 6.
- «Immunoglobulines humaines normales sous-cutanées : traitement substitutif» 2008, tome XXIX, 1.
- «Eptacog alpha, rFVIIa, NovoSeven® : du concept de l'agent hémostatique aux diverses applications cliniques ; 3ème partie : Gynéco-obstétrique» 2008, tome XXIX, 2.
- «Eptacog alpha, rFVIIa, NovoSeven® : du concept de l'agent hémostatique aux diverses applications cliniques ; 4ème partie : Chirurgie cardiaque» 2008, tome XXIX, 3.
- «Eptacog alpha, rFVIIa, NovoSeven®, du concept de l'agent hémostatique aux diverses applications cliniques ; 5ème partie : Hématologie» 2009, tome XXX, 1.
- «Eptacog alpha, rFVIIa, NovoSeven® : du concept de l'agent hémostatique aux diverses applications cliniques ; 6ème partie : Hépato-gastroentérologie» 2009, tome XXX, 2.
- «Place des immunoglobulines humaines dans la prise en charge des rejets humoraux de la transplantation rénale» 2011, tome XXXI, 1.
- «Plasma solvant-détergent : plasmas thérapeutiques, OCTAPLASLG®, utilisation dans les microangiopathies thrombotiques» décembre 2016, XXXVII, 6.



D-25-0020 – MARS 2025 - Crédit photos : Shutterstock - Conception, réalisation : Pasaya